

**This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

(1) (10) リストにて No.5-222187と該してしまった。 請求記録  
(1) 明細書中に引取工場を記入  
N/5-222187

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-222187

(43)公開日 平成5年(1993)8月31日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 08 G 69/10	NRH	9286-4 J		
A 61 K 47/48		B 7433-4 C		
// C 07 H 15/04		G		
		15/18		
C 07 K 7/10		8318-4 H		

審査請求 未請求 請求項の数3(全54頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平4-272507

(71)出願人 390031462

株式会社ディ・ディ・エス研究所  
東京都千代田区三番町26番地

(22)出願日 平成4年(1992)9月17日

(72)発明者 入江 邦彦

東京都板橋区舟渡2丁目12-3 ライオン  
ズマンション浮間公園408

(31)優先権主張番号 特願平3-262499

(72)発明者 菅原 民雄

兵庫県三田市武庫が丘2丁目9番12号

(32)優先日 平3(1991)9月17日

(72)発明者 岩沢 博行

神奈川県川崎市幸区古川町156 メイカコ  
一ボ川崎2-108

(33)優先権主張国 日本 (JP)

(74)代理人 弁理士 津国 肇 (外1名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 糖修飾ポリリジン誘導体

(57)【要約】

【構成】 式(1)で示される構造単位(A)、(B)  
及び(C)からなる糖修飾ポリリジン誘導体。

【化30】 ( $R^1$ はグリコシル基;  $R^2$ はエチレングリ  
コール鎖を含む基;  $R^3$ は水素原子又は稟物残基)

【効果】 血液中で安定かつ、非特異な臓器付着を回  
避した臓器指向性のある薬物運搬担体。

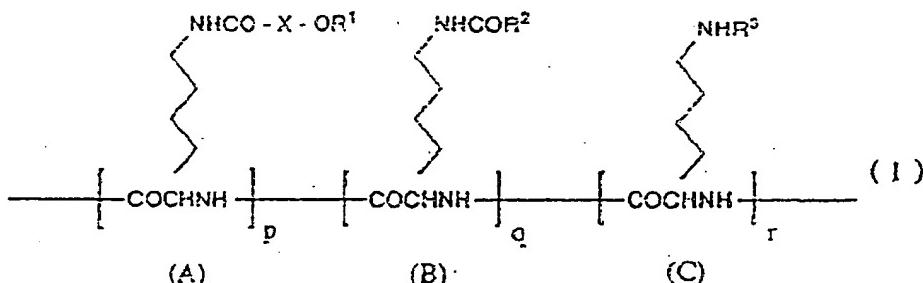
### 【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式(I)で示される構造単位

(A)、(B) 及び (C) からなる糖修飾ポリリジン誘

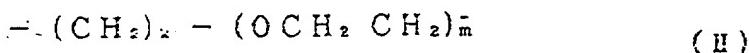
道体。

[化 1]



(式中、R' はグリニシル基、X は下記式 (II) を表す。) 【化2】

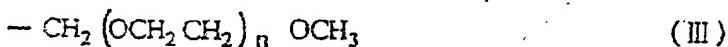
【化2】



(ただし、 $k$ は2～8の整数を表し、 $m$ は0、1または2を表す)

$R^2$  は下記式(III) 又は (IV) を表す。

【化3】



(ただし、 $n$  は 1 または 2 を表す)

$R^3$  は水素原子又は薬物残基を表す。p, q 及び r は構造単位 (A)、(B) 及び (C) の数を表し、その数はそれぞれ 1~200、10~300 及び 1~20 である。

【請求項2】 R' が D-マンノピラノシル、D-ガラクトピラノシル、L-フコピラノシル、キシロピラノシル、2-アセタミド-2-デオキシ-D-ガラクトピラノシル、2-アセタミド-2-デオキシ-D-マンノピラノシル、2-アセタミド-2-デオキシ-D-グルコピラノシル、4-ガラクトピラノシル-D-グルコピラノシル、4-ガラクトピラノシル-2-アセタミド-2-デオキシ-D-グルコピラノシル、2-アセタミド-2-デオキシ-6-フコシル-D-グルコピラノシル、6-マンノピラノシル-D-マンノピラノシル、3, 6-ジ-マンノピラノシル-D-マンノピラノシルである請求項1記載の糖修飾ポリリジン誘導体。

【請求項3】 R<sup>3</sup> がメトトレキサートに由来する薬物残基である請求項1又は2記載の糖修飾ポリリジン誘導体

#### 【発明の詳細な説明】

[0001]

【産業上の利用分野】本発明は、臓器指向性のある薬物運搬担体として有用な新規な糖修飾ポリリジン誘導体に関する。

[0002]

【従来の技術】ポリリジンを薬物運搬担体として使用する試みは、例えば下記文献に、主として抗癌剤の運搬担体として研究されてきた。

- 1) L. J. Arnold, Jr. ら, Targeted Drugs (Goldberg, E.P., ed.) J. Wiley & Sons, 89-112(1983)

2) H. J. P. Ryser ら, Proc. Natl. Acad. Sci., USA 75, 3867-3870(1987)

20 3) Y. Morimoto ら, J. Pharmacobiodyn., 9, 688-698(1988)

4) [0003] 上記文献1ではポリリジンにダウノマイシン、メトトレキサート、6-アミノニコチン酸アミドを結合した例が、文献2にもポリリジンにメトトレキサートを結合した例が、また文献3には同じくメルファラン

を結合した例が示されている。更にポリリジンを糖修飾して、これを薬物運搬担体として使用する試みも、例えば下記文献に記載されている。

- 4) D.Derrien ら, Glycoconjugate, 6, 241-255(1989)
- 5) L.Fumie ら, FEBS Letters, 203, 203-206(1986)
- 6) C.A.Hoppe ら, Biochemistry, 23, 1723-1730(1984)

【0004】文献4ではポリリジンをマンノースで修飾したものを薬物運搬担体として使用し、ムラミルジペプチドを結合させて、マクロファージの活性化剤とする試みが示されている。文献5では同じくガラクトースで修飾したものを肝臓指向性の薬物運搬担体として使用し、アラビノフランシルアデニンモノリン酸を結合させた例が示されている。文献6ではポリリジンを硫黄を介してマンノース及びガラクトースで修飾したものを肺のマクロファージのレセプターに結合させた例が示されている。

【0005】これらの例に示されるように、ポリリジンに抗癌剤あるいは抗腫瘍剤を結合させて癌組織や腫瘍細胞への選択性的運搬を可能にする目的で、これらの組織や細胞を認識する糖を更に結合させることは一般に知られており、従って、糖修飾ポリリジンが臓器指向性を与された薬物運搬担体となり得ることは予測されていた。しかしながら、後記実験例によって示されるよう

に、糖修飾ポリリジンは血液中で不安定で、かつ非特異な臓器付着が起こる。これはポリリジン中に糖または薬物が結合していない遊離のε-アミノ基が残存していることが原因であると考えられ、薬物運搬技術上の解決すべき課題として残されている。

#### 【0006】

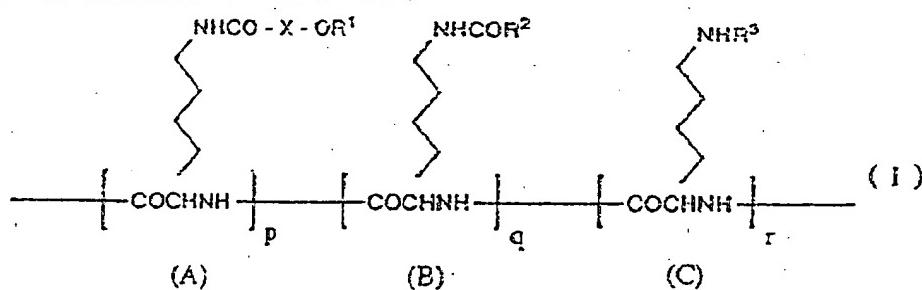
【発明が解決しようとする課題】従来技術における上記の実状にかんがみ、本発明者らは種々の検討を行い、糖修飾ポリリジン中の遊離のε-アミノ基の一部を、エチレンギリコール鎖を含む基で修飾することにより、血液中で安定化し、非特異な臓器付着が回避されることを見い出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明の目的は糖修飾ポリリジンを特定臓器への薬物運搬担体として使用するにあたって、その有用性を阻害する目的外臓器への付着を改善するための技術を提供することである。

【0007】以下に本発明を詳細に説明する。本発明物質は、下記式(I)によって示される構造単位(A)、(B)及び(C)からなる糖修飾ポリリジン誘導体であ

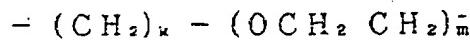
り、

#### 【0008】

#### 【化4】



【0009】式中、R¹はグリコシル基、Xは下記式(I)を表し、



【0010】

#### 【化5】

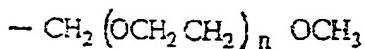
(II)

(ただし、kは2~8の整数を表し、mは0、1または2を表す)

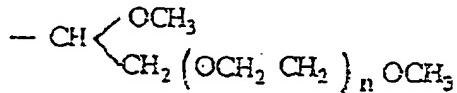
【0011】R²は下記式(III)又は(IV)を表し、

【0012】

【化6】



(III)



(IV)

(ただし、nは1または2を表す)

【0013】R<sup>3</sup>は水素原子又は薬物残基を表す。p, q及びrは構造単位(A)、(B)及び(C)の数を表し、その数はそれぞれ1~200、10~300及び1~20である。

【0014】式(I)は、本発明糖修飾ポリリジン誘導体が3種類の異なるリジン単位から構成されることを示す。第一の単位(A)は糖によって修飾されたリジン単位であり、第二の単位(B)はエチレングリコール鎖を含む基によって修飾されたリジン単位であり、第三の単位(C)は未修飾の、或いは薬物によって修飾されたリジン単位である。さらに式(I)は、これら3種類

(A)、(B)及び(C)の単位が1分子中にそれぞれp個、q個、r個だけ含まれていることを意味する。また、式(I)の記述は各単位(A)、(B)及び(C)がランダムに共重合していることを意味する。第一の単位(A)は、本発明物質における臓器指向性を機能する上で必須であり、また第二の単位(B)は、本発明物質の血液中での安定性および非特異な臓器への付着を回避するために必須であり、第三の単位(C)のうち薬物運搬担体として用いられなかつた遊離ε-アミノ基を有する単位が残存した場合にも、遊離ε-アミノ基による弊害を生じさせない効果がある。

【0015】式(I)の物質におけるR<sup>1</sup>はグリコシル基を表すが、該グリコシル基はその水酸基がアセチル基によって保護されたもの或いは保護されていないものを包含する。グリコシル基の例としては、例えばD-マンノピラノシル、D-ガラクトピラノシル、L-フコピラノシル、キシロピラノシル、2-アセタミド-2-デオキシ-D-ガラクトピラノシル、2-アセタミド-2-デオキシ-D-マンノピラノシル、2-アセタミド-2-デオキシ-D-グルコピラノシル、4-ガラクトピラノシル-2-アセタミド-2-デオキシ-D-グルコピラノシル、2-アセタミド-2-デオキシ-6-フコシル-D-グルコピラノシル、6-マンノピラノシル-2-マノノピラノシル、3, 6-ジマノノピラノシル-D-マノノピラノシルを挙げることができる。

【0016】式(I)の物質の糖含量は、フニノール硫酸法又はニルソン-モーガン法による比色定量により求めることができる。また、リジン単位における光学異性

については特に限定がなく、従ってポリ-D-リジン、ポリ-L-リジン、ポリ-DL-リジンのいずれであってもよい。Xは、糖とリジンのε-アミノ基との間にあって両者を結ぶスペーサであり、本発明においては直鎖のアルキレン基又はエチレングリコール鎖を含むアルキレン基である。R<sup>2</sup>はリジン単位の遊離ε-アミノ基の保護基であり、本発明においてはエチレングリコール鎖を含むアルキル基(III又はIV)が該当し、水溶性を高めることが期待されると同時に、血液中の安定性を高め、臓器への非特異な付着を回避させる効果をもたらす。

【0017】R<sup>3</sup>は水素原子、又は薬物残基(ε-アミノ基に結合している薬物または薬物付きスペーサを総称して薬物残基と呼ぶ)を表す。薬物残基において、アミノ基に結合する部分の末端基としては、例えばカルボニル基、スルホニル基、ホスホニル基等を挙げができる。また糖修飾ポリリジン誘導体(I)を動物実験に供するためヨードラベル化をする必要がある場合に、R<sup>3</sup>はヒドロキシフェニルニチルカルボニル基が結合される。

【0018】第三の単位(C)は、R<sup>3</sup>が水素原子、又は薬物残基のいずれかの単位のみで占められる場合はもちろん、これらの単位の混合によって占められる場合も含む。式(I)の物質の分子量は、限定されないが、通常は5,000~150,000である。その測定は、例えば粘度法やLALLS法により可能である。式

(I)の糖修飾ポリリジン誘導体の製造は、例えば市販ポリリジンを出発物質として以下のようにして行われる。まず、ポリリジンに糖鎖としてのR<sup>1</sup>O-X-CO基を導入するには、例えばR<sup>1</sup>O-X-COOHの酸アジドを予め用意して反応させるか、或いは適当な縮合剤を用いてR<sup>1</sup>O-X-COOHを反応させる。次にR<sup>2</sup>の薬物残基を導入するには、例えばR<sup>2</sup>が或る種のカルボニル基を有する薬物残基である場合には、R<sup>2</sup>OHをヒドロキシハク酸イミドとDCC等の縮合剤を用いて反応させる。最後にR<sup>3</sup>CO基を導入するには、例えばR<sup>3</sup>COのオキシコハク酸イミドエステルを反応させる。通常は上記のように、R<sup>3</sup>の薬物残基を導入してからR<sup>3</sup>CO基を導入するが、この逆であってもよい。この場合には、更にR<sup>3</sup>COのオキシコハク酸イミドエス

テルを再び反応させる。

【0019】前記R'-O-X-COOHは次のようにして製造される。まず、R'のグリコシル基の水酸基をアセチル基、ベンジル基等で保護するか、或いはアミノ基をアジド基の形で保護したグリコシルハライドに、HO-X-COOHで示されるオキシ酸又はそのエステルを反応させる。反応にあたってはグリコシル化のために通常に使用される縮合剤を使用して常法に従って行う。最後にナトリウムメチラートでアセチル基を、またパラジウム-炭素還元法でベンジル基をそれぞれ脱離し、或いは塩化ニッケル六水和物の存在下に水素化ホウ素ナトリウムアジド基をアミノ基に変換し、更に必要であれば無水酢酸でアミノ基をアセチル化する。また、オキシ酸

エステルを用いた場合にはアルカリによる加水分解によって目的とする化合物を得ることができる。

【0020】

【発明の効果】本発明物質は、後記実験例に示すように、血液中で安定であり、臓器に対する非特異な付着を回避することができる。

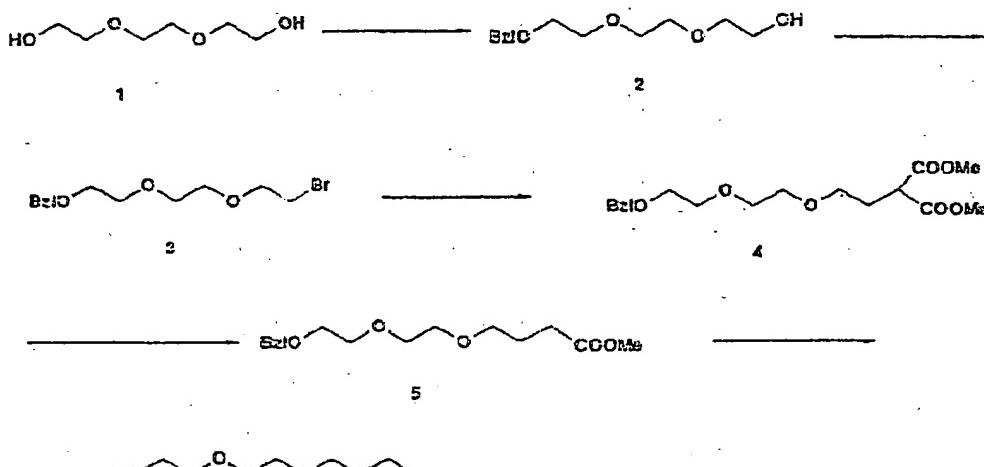
【0021】

【実施例】実施例及び参考例によって本発明を更に具体的に説明する。なお実施例に対応する反応工程を反応式1~14に示す。また、反応式中の化合物番号は参考例及び実施例中に記載した化合物番号に対応する。

【0022】

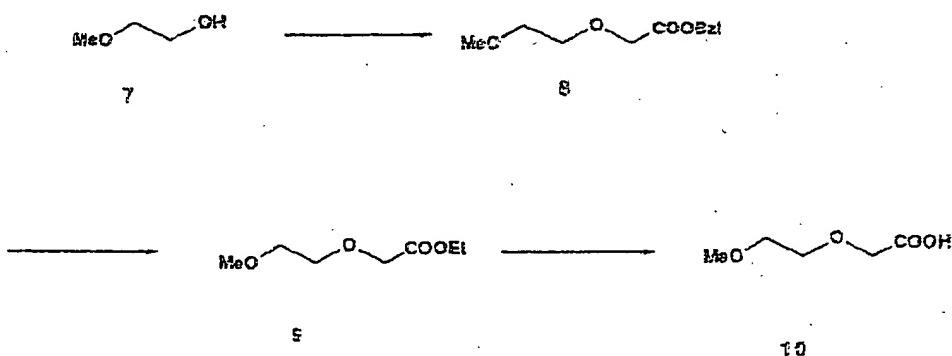
【化7】

反応式1



【0023】

反応式2



【0024】

【化9】

(6)

特開平5-222187

9

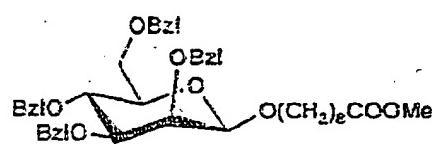
10

## 反応式3

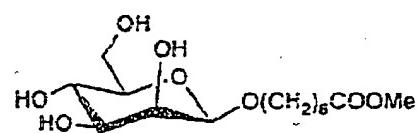


11

12



13



14

[0025]

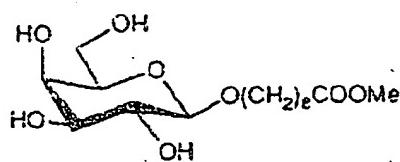
【化10】

(7)

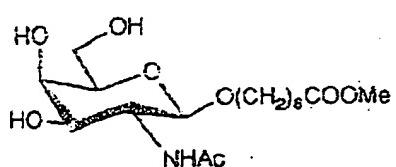
特開平5-222187

11

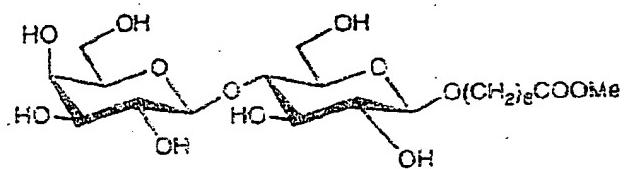
12



15



16

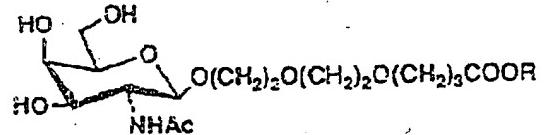
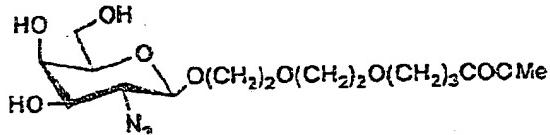
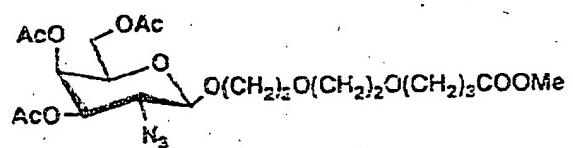
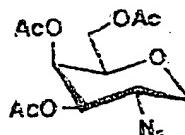
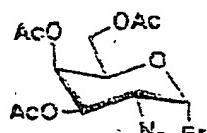
50  
[化11]

【0026】

13

14

## 反応式4



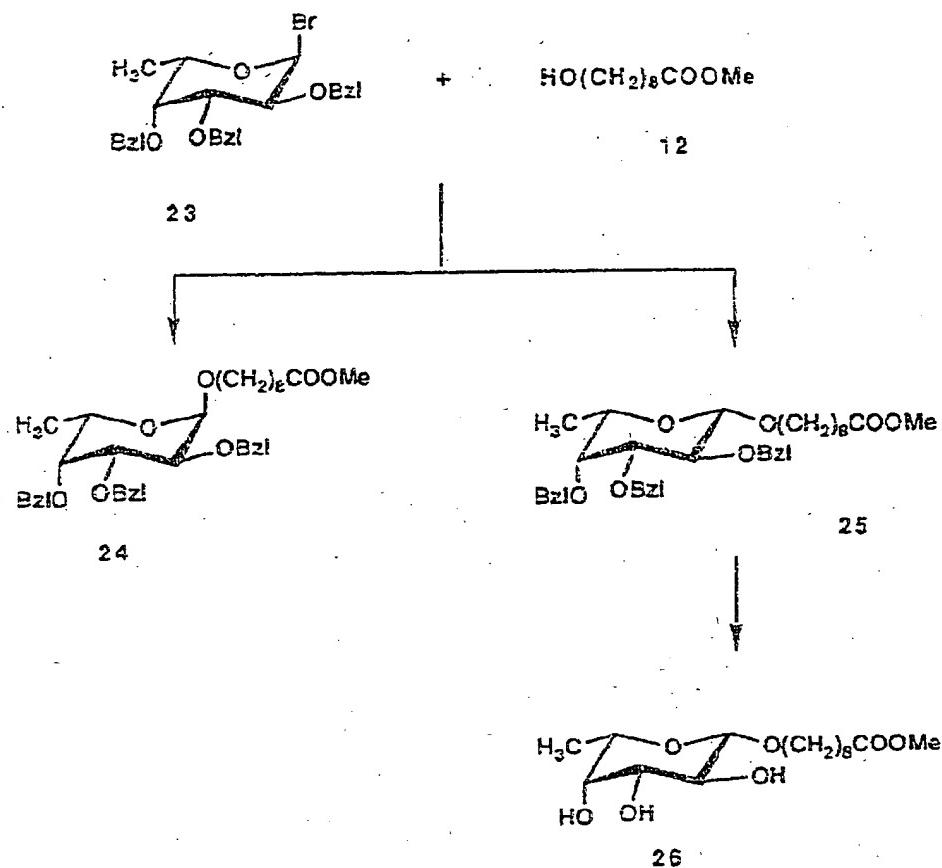
[0027]

[化12]

15

16

### 反應式 5



[0028]

【化 1 3】

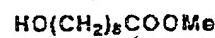
(10)

特開平5-222187

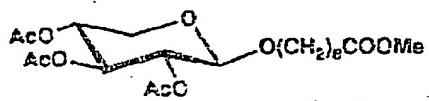
17

18

## 反応式 6



12



30



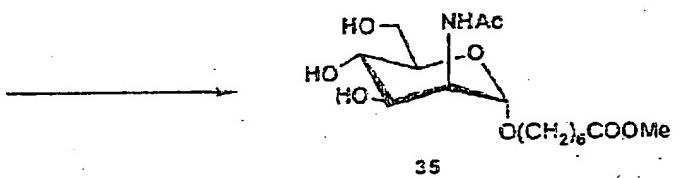
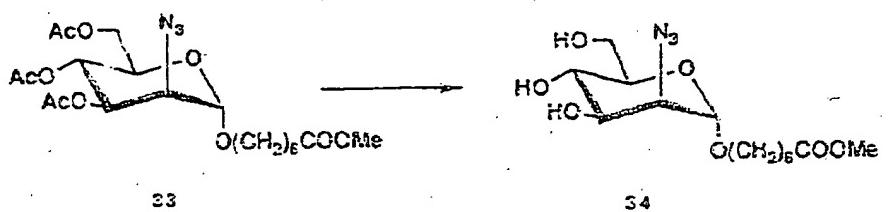
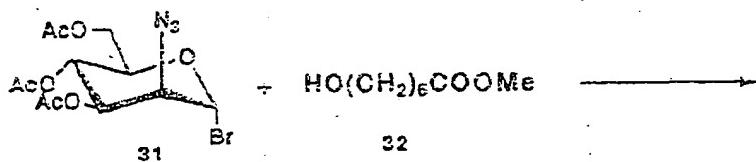
【0029】

【化14】

19

20

## 反応式 7



【0030】

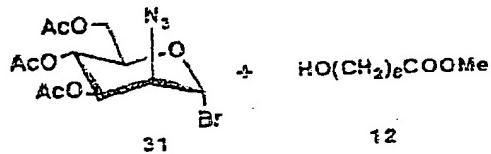
【化15】

(12)

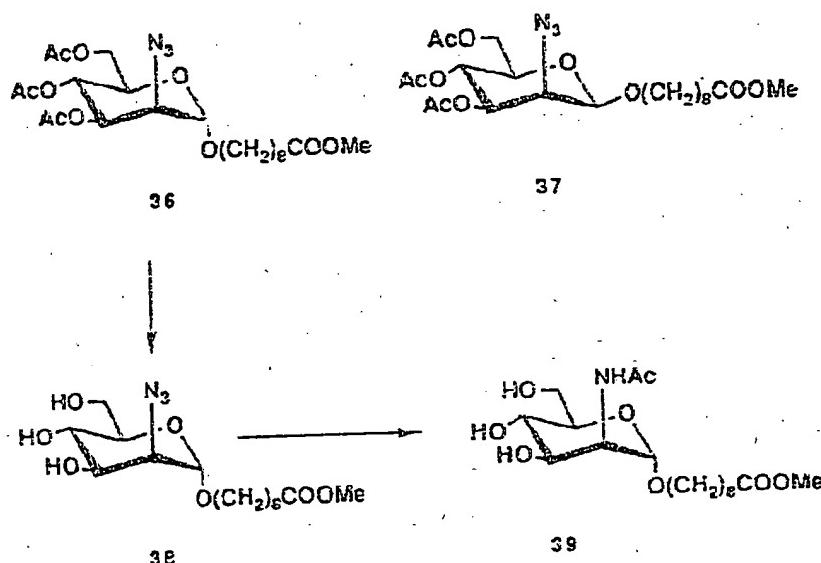
22

21

## 反応式 8



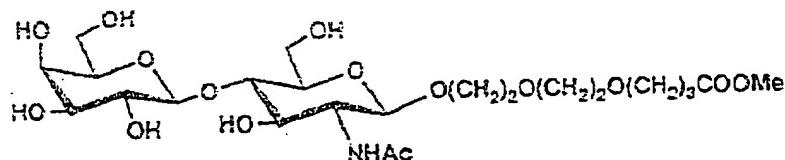
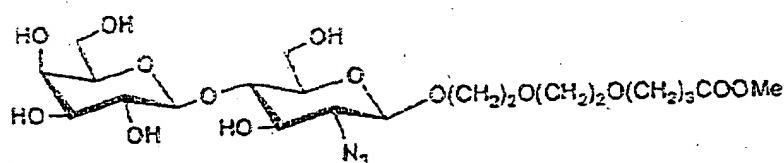
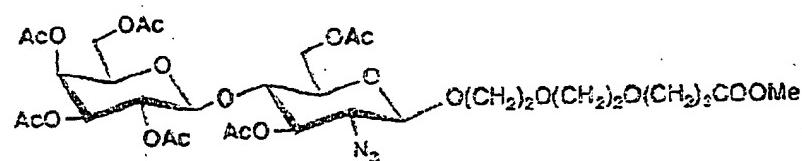
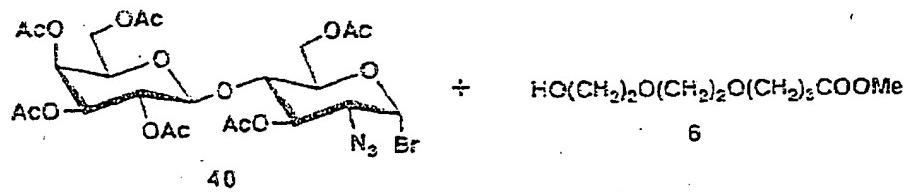
12



【0031】

【化16】

### 反應式 9



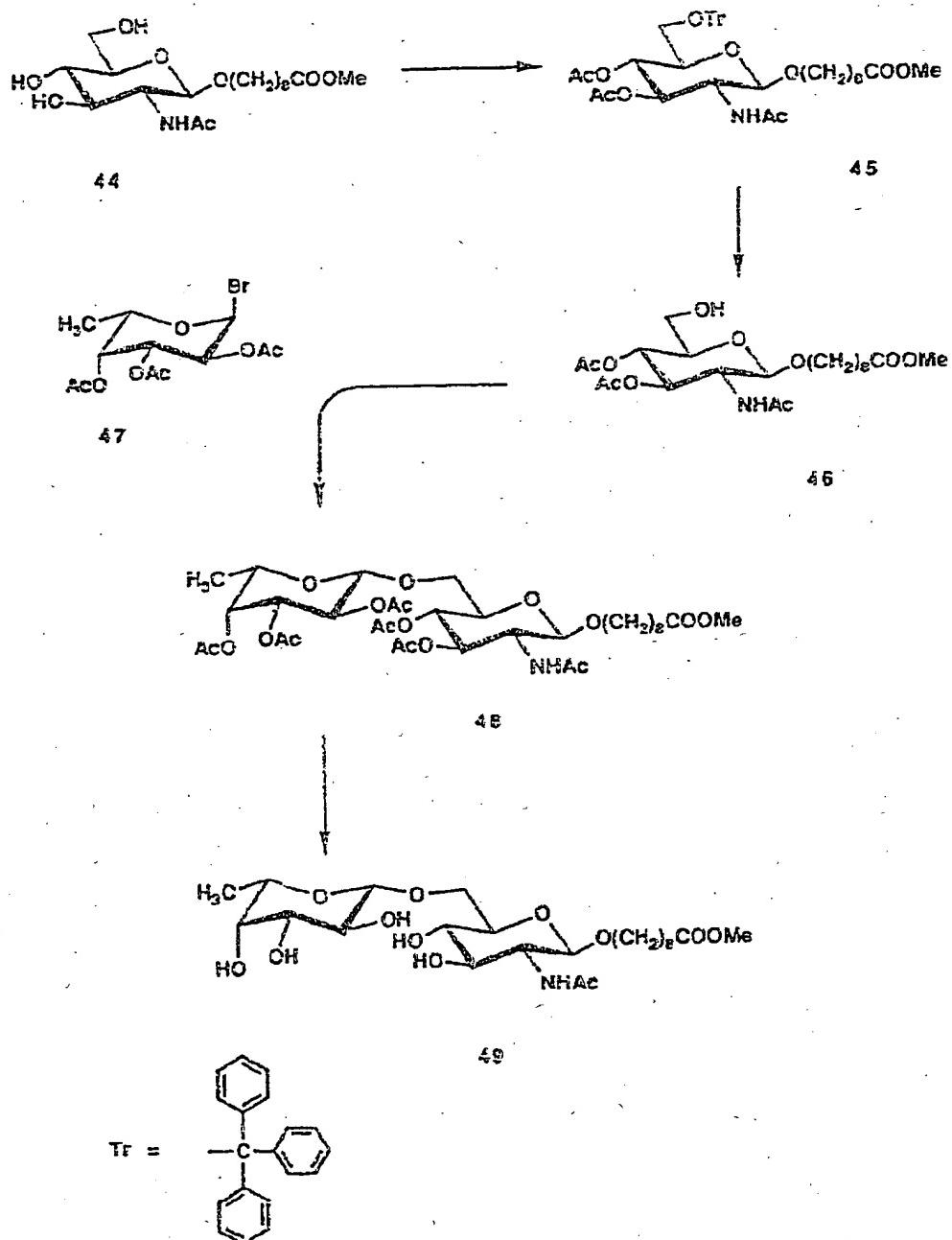
[0032]

【化 17】

25

26

## 反応式10

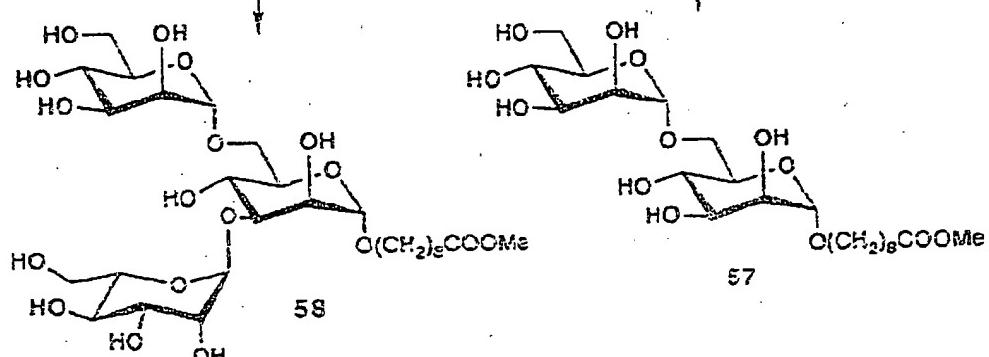
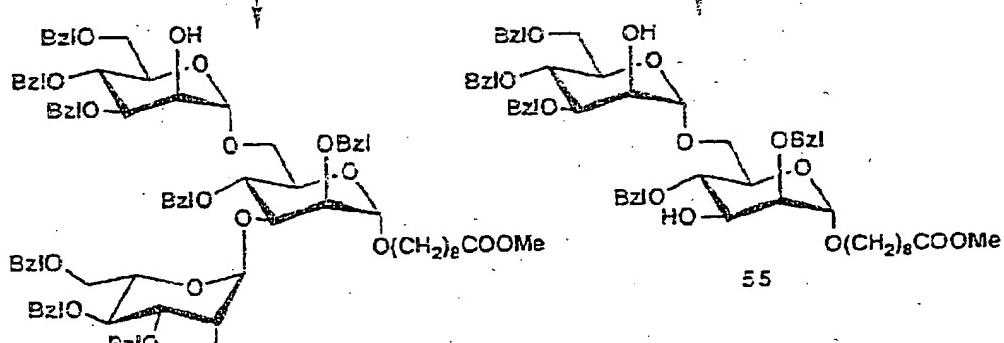
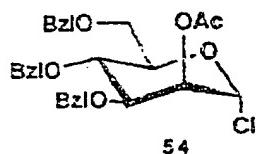
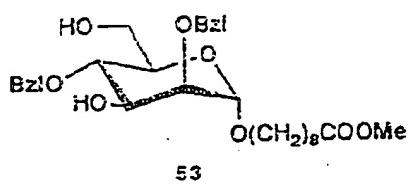
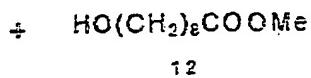
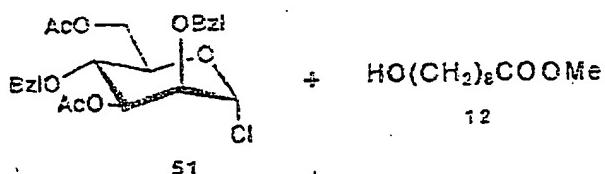


[0033]

【化18】

27

28



55

57

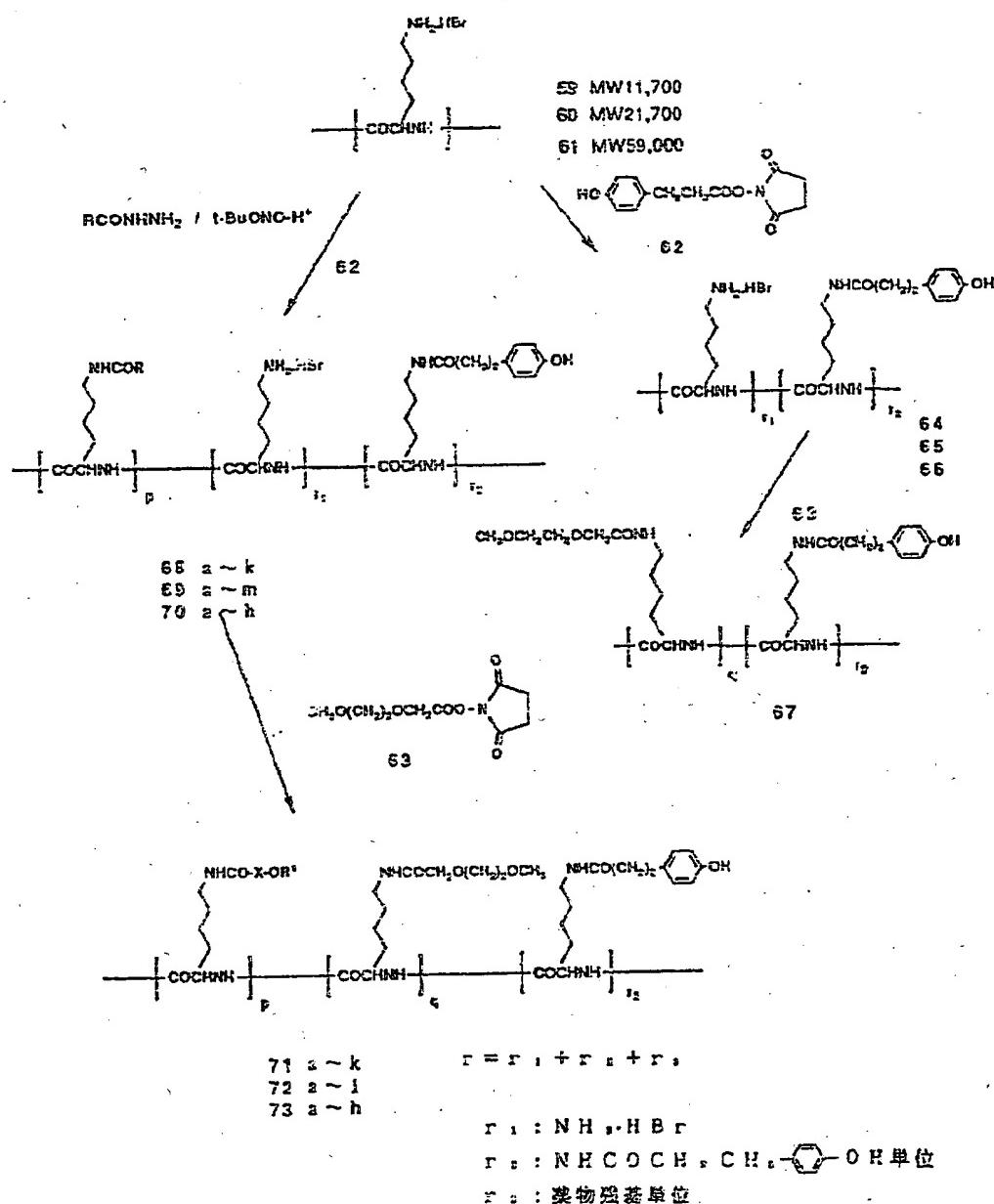
【0034】

【化19】

29

30

## 反応式 12

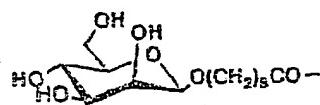


【0035】

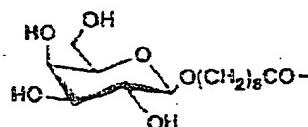
【化20】

31

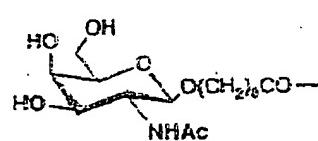
## 型銀構造

 $R^3O-X-CO-$ 

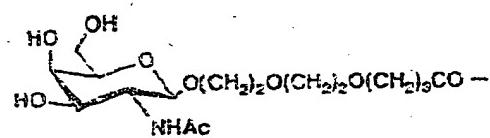
a



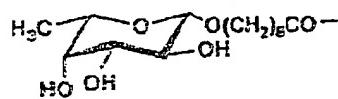
b



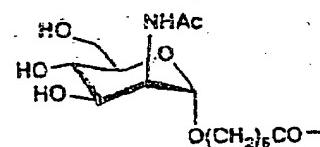
c



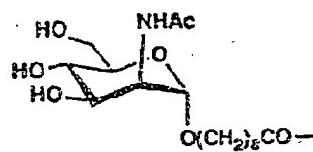
d



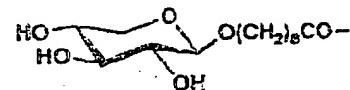
e



f



g



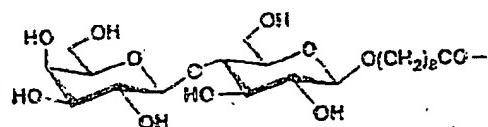
h

【0036】

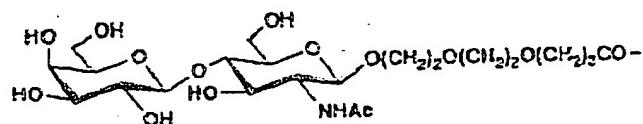
【化21】

33

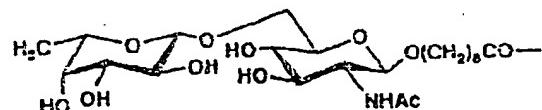
34



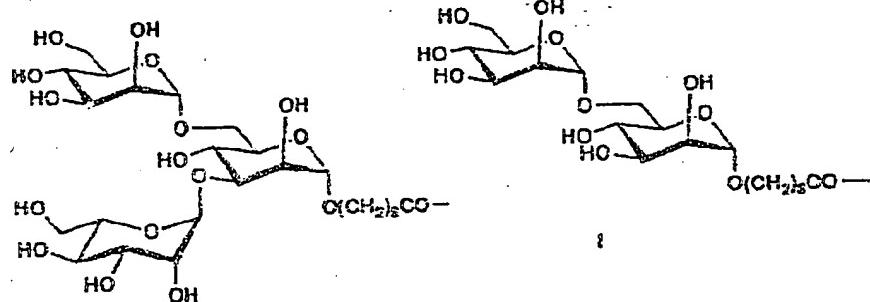
i



j



k



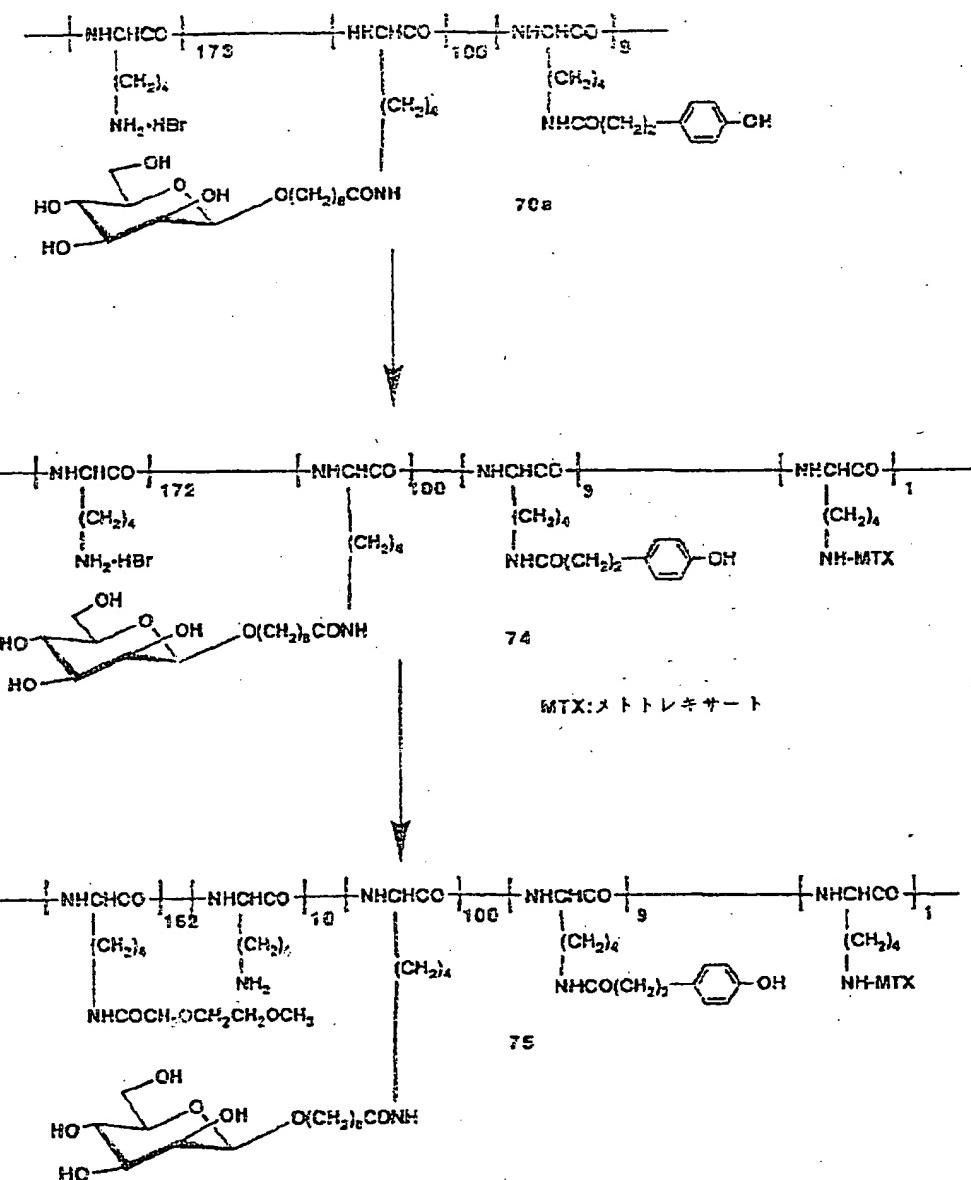
l

m

【0037】

【化22】

反応式 13



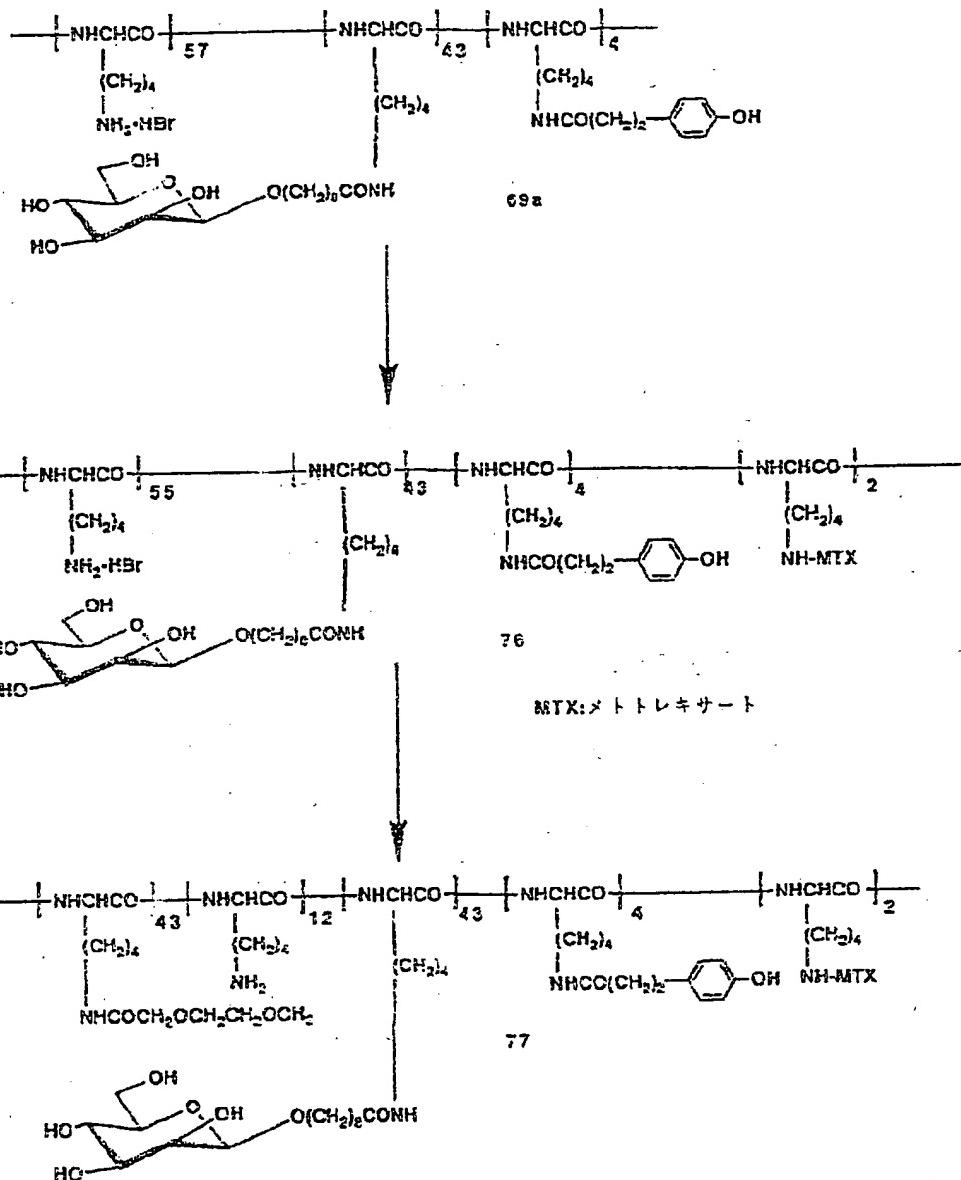
【0038】

【化23】

37

38

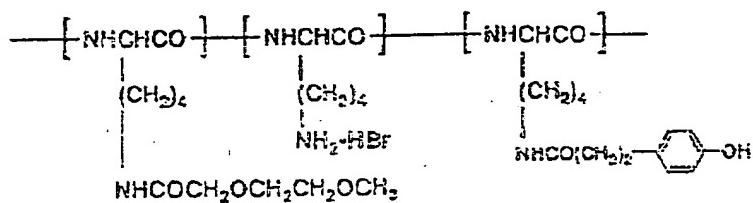
## 反応式 14



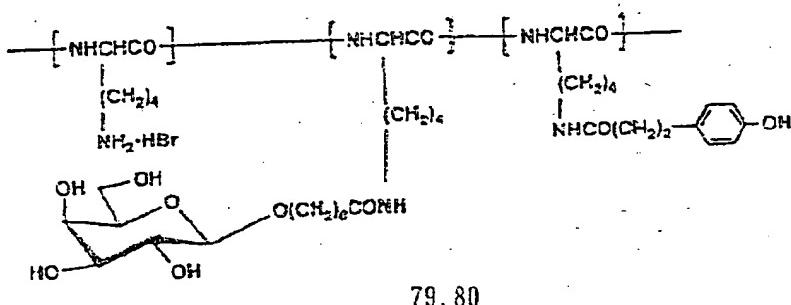
【0039】

【化24】

## 反応式 15

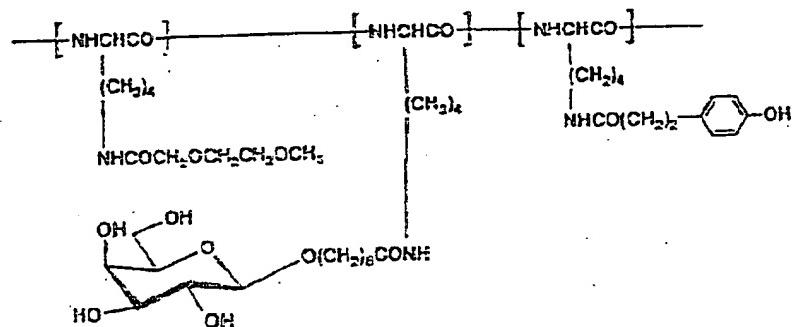


78



79, 80

63 →



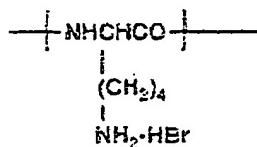
81, 82

【0040】

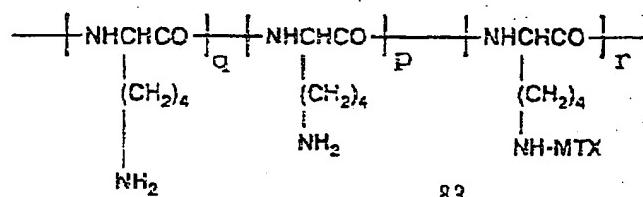
【化25】

42

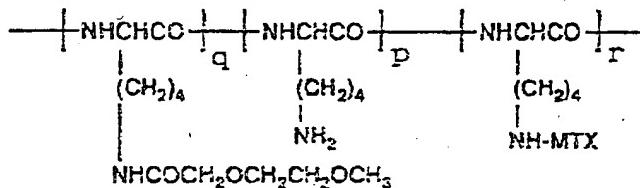
১০৮



MTX:メトトレセサート



83

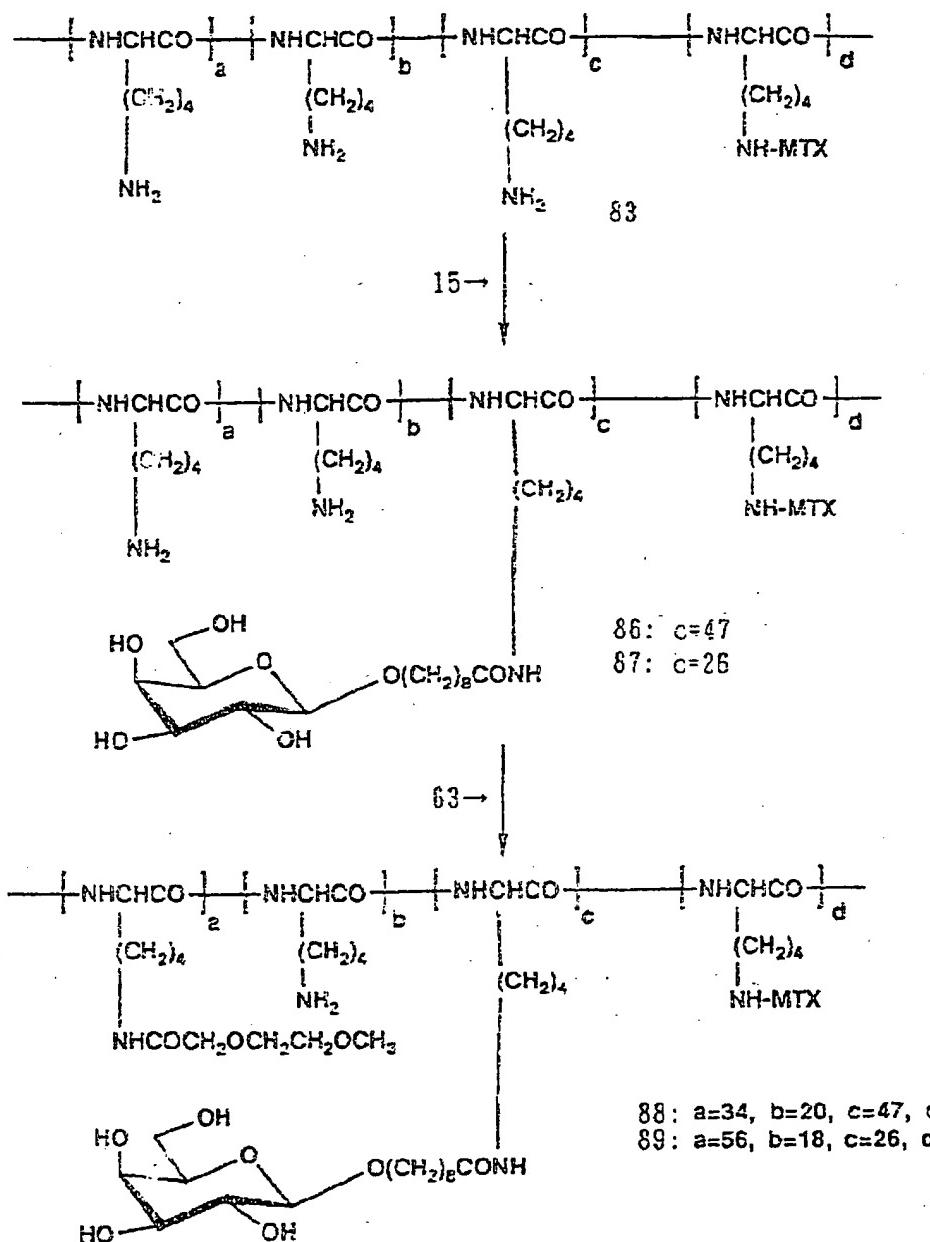


84: q=86, p=16, r=2  
85: q=82, p=18, r=4

[0041]

〔化26〕

## 反応式 17



【0042】参考例1 2-[2-(2-ベンジルオキシエトキシ)エトキシ]エタノール(2)  
無水N<sub>2</sub>, N-ジメチルホルムアミド30.0mlに、60%水素化ナトリウム13.5g (0.338モル)を懸濁した溶液に、トリエチレングリコール(1)50.0g (0.33モル)を加えた。室温で1時間攪拌した後、臭化ベンジル56.0g (0.33モル)を加え、さらに室温で1時間攪拌した。反応終了後、減圧にて溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチル20.0mlに溶解し、水20.0mlで洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮乾固して油状粗生成物を得た。

これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して、標記化合物(2)27.5g (34%)を得た。

2: 油状

IR(film)  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ : 3450, 1099

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ

2.25 (1H, br)

3.62 (2H, t, J = 4.5Hz)

3.63-3.65 (2H, m)

10 3.66-3.71 (6H, m)

3.73 (2H, t, J = 4.5Hz)

45

- 4.57 (2H, s, OCH<sub>2</sub>)  
 7.26-7.35 (5H, m, aromatic H)  
 【0043】参考例2 2-[2-(2-ベンジルオキシエトキシ)エトキシ]エチルブロミド(3)  
 化合物(2) 36.0g (0.15モル)の無水ニーテル100ml溶液に、冰冷下、三臭化リン14.0g (5.2ミリモル)を加え、1時間攪拌した。更に1時間室温にて攪拌した後、反応液に水100mlを加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮乾固してシロップ状の粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ニ-ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製して、標記化合物(3) 13.6g (36%)を得た。  
 3:油状  
 IR(film) ν<sub>max</sub>cm<sup>-1</sup>: 1112  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ  
 3.47 (2H, t, J = 6.7Hz)  
 3.61-3.63 (2H, m)  
 3.66-3.71 (6H, m)  
 3.81 (2H, t, J = 7.0Hz)  
 4.58 (2H, s, OCH<sub>2</sub>)  
 7.26-7.35 (5H, m, aromatic H)  
 【0044】参考例3 メチル4-[2-(2-ベンジルオキシエトキシ)エトキシ]-2-メトキシカルボニル-1-ブタノエート(4)  
 60%水素化ナトリウム10.0g (0.25モル)の無水N,N-ジメチルホルムアミド300ml懸濁液に、マロン酸ジメチル33.0g を加えて40℃で1時間攪拌した。この溶液に化合物(3) 41.1g (0.13モル)を一度に加えて、更に40℃で6時間攪拌後、室温で一晩放置した。反応混合物を10%塩酸で中和し、溶媒を減圧下に留去し、得られた残渣を水100ml及び酢酸エチル200mlで分配した。有機相を分離後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去してシロップ状の粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ニ-ヘキサン:酢酸エチル=2.0:1)で精製して、標記化合物(4) 36.8g (7.7%)を得た。  
 4:油状  
 IR(film) ν<sub>max</sub>cm<sup>-1</sup>: 1754, 1735  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ  
 2.18 (2H, m)  
 3.52 (2H, t, J = 5.9Hz)  
 3.72 (6H, s, COOMe×2)  
 4.56 (2H, s, OCH<sub>2</sub>)  
 7.26-7.34 (5H, m, aromatic H)  
 【0045】参考例4 メチル4-[2-(2-ベンジルオキシエトキシ)エトキシ]-1-ブタノエート(5)  
 化合物(4) 23.2g (65.5ミリモル)及び塩化

46

- ナトリウム4.5g (76.9ミリモル)を水4ml、ジメチルスルホキシド80mlの混合液に加え、150~160℃で4時間加熱攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下に留去して、得られた残渣を水100ml及び酢酸エチル100mlで分配し、有機相を分離後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して得られたシロップ状の粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ニ-ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製して、標記化合物(5) 17.0g (87%)を得た。  
 5:油状  
 IR(film) ν<sub>max</sub>cm<sup>-1</sup>: 1738, 1113  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ  
 1.90 (2H, m)  
 2.42 (2H, t, J = 7.3Hz)  
 3.50 (2H, t, J = 6.2Hz)  
 3.57-3.58 (2H, m)  
 3.63-3.68 (6H, m)  
 3.66 (3H, s, COOMe)  
 4.57 (2H, s, OCH<sub>2</sub>)  
 7.24-7.33 (5H, m, aromatic H)  
 【0046】参考例5 メチル4-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]-1-ブタノエート(6)  
 化合物(5) 16.6g (56.0ミリモル)のメタノール20ml溶液に、10%パラジウム-炭素2.0g を加え、室温にて4時間水素添加した。反応終了後、触媒を濾去し、濾液を減圧下に濃縮乾固して、無色油状の標記化合物(6) 11.3g (99%)を得た。  
 6:油状  
 IR(film) ν<sub>max</sub>cm<sup>-1</sup>: 3450, 1738, 1119  
 30 MS(EI): m/z 207 (M+H)<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ  
 1.70 (1H, br)  
 1.92 (2H, m)  
 2.42 (2H, t, J = 7.3Hz, CH<sub>2</sub>COOMe)  
 3.51 (2H, t, J = 6.2Hz)  
 3.57-3.63 (4H, m)  
 3.65-3.68 (2H, m)  
 3.68 (3H, s, COOMe)  
 3.73 (2H, t, J = 4.5Hz)  
 40 【0047】参考例6 2-メトキシエトキシ酢酸ベンジルエステル(8)  
 60%水素化ナトリウム8g を乾燥テトラヒドロフラン100mlに懸濁させ、冰水冷却下に窒素気流中で、エチレングリコールモノメチルエーテル(7) 16g (0.21モル)をゆっくり滴下した。1時間室温にて攪拌した後、この溶液をブロム酢酸ベンジルエステル50g (0.218モル)に滴下した。3時間室温で攪拌し反応を終了した。減圧にてテトラヒドロフランを留去して得られる残留物を酢酸エチルで抽出し、水洗、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、

17

溶液を減圧下に留去して 50. 8 g の粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製して、無色透明油状物 27. 9 g を得た。これをさらに減圧蒸留して、標記化合物 (8) の精製物 17. 0 g (36%)を得た。

8 : 油状

bp<sub>1,0</sub> 113-118°CIR (film)  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$  : 1755, 1278, 1200, 1120<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ

3.34 (3H, s, OMe)

3.54-3.58 (2H, m, OCH<sub>2</sub>)3.68-3.72 (2H, m, OCH<sub>2</sub>)4.17 (2H, s, OCH<sub>2</sub>COOCH<sub>2</sub>Ph)5.16 (2H, s, OCH<sub>2</sub>Ph)

7.25-7.40 (5H, br s, aromatic H)

【0048】参考例7 2-メトキシエトキシ酢酸エチルエステル (9)

ベンジルエステル (8) 12. 5 g (55. 7ミリモル) をエタノール 50 ml に溶解し、10% パラジウム-炭素触媒 1. 5 g を加えて、パールの装置にて約 50 psi 中圧水素気流下に 18 時間反応させた。反応終了後、濾過して触媒を除き、濾液を減圧下に留去して 6. 35 g の生成物を得た。これを減圧蒸留により精製して、標記化合物 (9) を無色透明な油状物として 4. 9 2 g (54. 4%) 得た。

9 : 油状

bp<sub>1,0</sub> 85-90°CIR (film)  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$  : 1755, 1200, 1120<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ1.29 (3H, t, J = 7.2Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

3.39 (3H, s, OMe)

3.58-3.62 (2H, m, OCH<sub>2</sub>)3.72-3.76 (2H, m, OCH<sub>2</sub>)4.15 (2H, s, OCH<sub>2</sub>COOEt)4.22 (2H, q, J = 7.2Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

【0049】参考例8 2-メトキシエトキシ酢酸(10)エチルエ斯特ル (9) 12 g (74ミリモル) を、水酸化ナトリウム 3. 6 g (90ミリモル) を水 40 ml に溶かした溶液に滴下し、そのまま室温にて 18 時間攪拌した。反応終了後、減圧下に水溶液を濃縮し、得られた残渣に再び水を 50 ml 加えて溶かし、アンバーライト IR-120B (H<sup>+</sup>型) にて中和した。樹脂を濾去した後、減圧にて水を留去し、得られた油状物をクロロホルムに溶解し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、減圧にて溶媒を留去して、標記カルボン酸 (10) を粘ちような油状物として 8 g (80%) 得た。

10 : シロップ状

IR (film)  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$  : 3500, 3200, 1730, 1600<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O) : δ

3.39 (3H, s, OMe)

48

3.64 - 3.68 (2H, m, OCH<sub>2</sub>)3.70-3.74 (2H, m, OCH<sub>2</sub>)4.08 (2H, s, OCH<sub>2</sub>COOH)【0050】参考例9 8-(メトキシカルボニル)オクチル-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル- $\beta$ -D-マンノピラノシド (13)

8-(メトキシカルボニル)オクタノール (12) 10 g (53ミリモル)、炭酸銀 10 g (36. 3ミリモル)、無水硫酸カルシウム 10 g 及び乾燥塩化メチレン

10 150 ml の混合物を窒素気流下、室温にて 30 分攪拌した後、文献記載 [Koto, Morishima, Miyata and Zen, Bull. Chem. Soc. Jpn., 49, 2639 (1976)] の方法で得た 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル- $\alpha$ / $\beta$ -D-マンノピラノシルP-ニトロベンゾエートの塩化メチレン溶液に乾燥塩化水素ガスを吹き込んで合成したクロリド (11) 12. 97 g (22. 4ミリモル) の乾燥塩化メチレン 100 ml 溶液をゆっくり滴下した。室温にて 18 時間攪拌反応させた後、セライトを用いて濾過し、濾液を減圧下に留去して粗生成物 22. 53 g を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製して標記化合物 (13) 12. 25 g (76. 8%)を得た。

13 : シロップ状

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> -38.1° (c 1.39, CHCl<sub>3</sub>)<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ1.20-1.40 (8H, br, CH<sub>2</sub> × 4)1.58-1.70 (4H, m, CH<sub>2</sub> × 2)2.29 (2H, t, J = 7.57Hz, CH<sub>2</sub>COOMe)3.39 (1H, dt, Ha of OCH<sub>2</sub>)

30 3.42-3.46 (1H, m, H-5)

3.49 (1H, dd, H-4)

3.65 (3H, s, COOMe)

3.73 (1H, dd, J = 6.11Hz, 10.75Hz, Ha of CH<sub>2</sub>OBzI)3.80 (1H, dd, J = 1.7Hz, 10.75Hz, Hb of CH<sub>2</sub>OBzI)

3.85 (1H, t, J = 9.53Hz, H-3)

3.89 (1H, d, J = 2.93Hz, H-2)

3.96 (1H, dt, Hb of OCH<sub>2</sub>)

4.36 (1H, s, H-1)

4.43, 4.49 (2H, AB-q, J = 11.97Hz, OCH<sub>2</sub>Ph)40 4.59, 4.61 (2H, AB-q, J = 12.5Hz, OCH<sub>2</sub>Ph)4.52, 4.90 (2H, AB-q, J = 11.0Hz, OCH<sub>2</sub>Ph)4.87, 4.98 (2H, AB-q, J = 12.46Hz, OCH<sub>2</sub>Ph)

7.10-7.50 (20H, m, aromatic H)

【0051】参考例10 8-(メトキシカルボニル)

オクチル- $\beta$ -D-マンノピラノシド (14)

化合物 (13) 1. 7 g (2. 39ミリモル)、メタノール 20 ml 及び 10% パラジウム-炭素 500 mg の混合物を、50 psi の水素気流下にパール装置にて水素添加を行った。20 時間反応させた後、触媒を濾去し、濾液 50 を減圧留去して、標記化合物 (14) を無色固体として

49

6.93mg (8.3%) 得た。  
 1.4 : m.p. 94-96 °C (2-PrOH- イソプロピルエーテル)  
 $[\alpha]_D^{25} -34.3^\circ$  (c 0.8, MeOH)  
<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ  
 1.20-1.40 (8H, br, CH<sub>2</sub> × 4)  
 1.50-1.70 (4H, br, CH<sub>2</sub> × 2)  
 2.29 (2H, t, J = 7.30Hz, CH<sub>2</sub> COOMe)  
 3.15-3.20 (1H, m)  
 3.40-3.44 (1H, m)  
 3.48-3.56 (2H, m)  
 3.63 (3H, s, COOMe)  
 3.66-3.72 (1H, m)  
 3.80-3.90 (1H, m)  
 4.46 (1H, d, J = 0.73Hz, H-1)  
 【0052】参考例11 2-[2-(3-メトキシカルボニルプロピルオキシ)エトキシ]エチル-3, 4, 6-トリ-0-アセチル-2-アジド-2-デオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシド (1.8) 及び2-[2-(3-メトキシカルボニルプロピルオキシ)エトキシ]エチル-3, 4, 6-トリ-0-アセチル-2-アジド-2-デオキシ- $\beta$ -D-ガラクトピラノシド (1.9)  
 後記参考例24に記載した方法と同様の方法により、  
 3, 4, 6-トリ-0-アセチル-2-アジド-2-デオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシルプロミド (1.7)-2.65g (6.72ミリモル) と、メチル4-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]-1-ブタノエート (6) 1.386g (6.72ミリモル) とをトルエン中、粉末状モレキュラーシーブ4Aの存在下に銀シリケートを用いて縮合させ、標記化合物 (1.8) 及び (1.9) をそれぞれ6.0mg (1.7%) 及び2.01g (7.6%) 得た。  
 1.8 : シロップ状  
 $[\alpha]_D^{25} -55.5^\circ$  (c 0.95, CHCl<sub>3</sub>)  
 IR (CHCl<sub>3</sub>) ν<sub>max</sub>cm<sup>-1</sup> : 2118, 1745, 1440, 1371, 1076  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ  
 1.90 (2H, m, OCH<sub>2</sub>)  
 2.04 (3H, s, OAc)  
 2.09 (3H, s, OAc)  
 2.18 (3H, s, OAc)  
 2.40 (2H, m, CH<sub>2</sub>CO)  
 3.49 (2H, t, J = 6.5Hz, OCH<sub>2</sub>)  
 3.57 (2H, m, OCH<sub>2</sub>)  
 3.63 (2H, m, OCH<sub>2</sub>)  
 3.67 (3H, s, COOMe)  
 4.02 (1H, dt, OCH<sub>2</sub>)  
 4.23 (2H, m, OCH<sub>2</sub>)  
 4.74 (1H, d, J<sub>1,2</sub> = 6.5Hz, H-1)  
 5.04 (1H, t, J<sub>2,3</sub> = 4Hz, H-3)  
 5.29 (1H, dd, J<sub>3,4</sub> = 3.5Hz, J<sub>4,5</sub> = 0.5Hz, H-4)  
 1.9 : シロップ状

50

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> -13.7° (c 2.06, CHCl<sub>3</sub>)  
 IR (CHCl<sub>3</sub>) ν<sub>max</sub>cm<sup>-1</sup> : 2118, 1747, 1439, 1369, 1174, 1078  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ  
 1.87 (2H, m, OCH<sub>2</sub>)  
 2.11 (3H, s, OAc)  
 2.38 (2H, t, J = 7Hz, CH<sub>2</sub>CO)  
 3.47 (2H, t, J = 6.5Hz, OCH<sub>2</sub>)  
 3.55 (2H, m, OCH<sub>2</sub>)  
 10 3.64 (3H, s, COOMe)  
 3.82 (2H, m, OCH<sub>2</sub>)  
 4.00 (1H, dt, OCH<sub>2</sub>)  
 4.10 (2H, m, OCH<sub>2</sub>)  
 4.45 (1H, d, J<sub>1,2</sub> = 8Hz, H-1)  
 4.73 (1H, dd, J<sub>2,3</sub> = 11Hz, J<sub>3,4</sub> = 3.5Hz, H-3)  
 5.29 (1H, dd, J<sub>3,4</sub> = 3.5Hz, J<sub>4,5</sub> = 0.5Hz, H-4)  
 【0053】参考例12 2-[2-(3-メトキシカルボニルプロピルオキシ)エトキシ]エチル-2-アジド-2-デオキシ- $\beta$ -D-ガラクトピラノシド (2.0)  
 後記参考例25に記載した方法と同様の方法により、化合物 (1.9) 2.00g (3.85ミリモル) のメタノール4.0ml溶液に1M ナトリウムメトキシド-メタノール溶液1.54mlを加えて脱O-アセチル化して、標記化合物 (2.0) を1.47g (97%) 得た。  
 2.0 : シロップ状  
 $[\alpha]_D^{25} +18.3^\circ$  (c 0.82, MeOH)  
 IR (film) ν<sub>max</sub>cm<sup>-1</sup> : 3400, 2116, 1727, 1570, 1440, 1354, 1259, 1070  
 30 【0054】参考例13 2-[2-(3-エトキシカルボニルプロピルオキシ)エトキシ]エチル-2-アセタミド-2-デオキシ- $\beta$ -D-ガラクトピラノシド (2.1) 及び2-[2-(3-メトキシカルボニルプロピルオキシ)エトキシ]エチル-2-アセタミド-2-デオキシ- $\beta$ -D-ガラクトピラノシド (2.2)  
 後記参考例26に記載した方法と同様の方法により、化合物 (2.0) 1.45g (3.686ミリモル) のエタノール1.5ml溶液に、0.16mM塩化ニッケル六水和物のニタノール溶液0.69mlを加え、水素化ホウ素ナトリウム4.18mg (1.1ミリモル) でアジド基をアミノ基に還元した。ついで無水酢酸3mlでN-アセチル化した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム:メタノール:水 = 7:3:1 (下層)] で精製して、標記化合物 (2.1) 及び (2.2) をそれぞれ3.11mg (21%)、5.60mg (37.3%) 得た。  
 2.1 : 無定形粉末  
 $[\alpha]_D^{25} -2.6^\circ$  (c 0.50, MeOH)  
 IR (KBr) ν<sub>max</sub>cm<sup>-1</sup> : 3350, 1732, 1651, 1560, 1375, 1313, 1254, 1117, 1074  
 50 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ

51

- 1.23 (3H, t, J = 7Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)  
 1.85 (2H, m, CH<sub>2</sub>)  
 1.99 (3H, s, NAc)  
 2.38 (2H, t, J = 7.5Hz, CH<sub>2</sub>CO)  
 4.10 (2H, q, J = 7Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)  
 4.44 (1H, d, J<sub>1,2</sub> = 8.5Hz, H-1)  
 22 : 無定形粉末

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> -2.0° (c 0.50, MeOH)  
 IR(KBr)  $\nu$  <sub>cm<sup>-1</sup></sub> : 3400, 1734, 1651, 1562, 1375,  
 1116, 1090

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ

- 1.86 (2H, m, CH<sub>2</sub>)  
 1.98 (3H, s, NAc)  
 2.40 (2H, t, J = 7Hz, CH<sub>2</sub>CO)  
 3.65 (3H, s, OMe)

4.43 (1H, d, J<sub>1,2</sub> = 8.5Hz, H-1)  
 【0055】参考例14 8-(メトキシカルボニル)オクチル-2, 3, 4-トリ-O-ベンジル- $\alpha$ -L-フコピラノシド(24)及び8-(メトキシカルボニル)オクチル-2, 3, 4-トリ-O-ベンジル- $\beta$ -L-フコピラノシド(25)

[M. Dejter-Juszynskiら, Carbohydr. Res., 18, 219 (1971)]の方法に従い、2, 3, 4-トリ-O-ベンジル-1-O-p-ニトロベンゾイル- $\beta$ -L-フコピラノース4.00g (6.85ミリモル)より得た2, 3, 4-トリ-O-ベンジル- $\alpha$ -L-フコピラノシルブロマイド(23)のベンゼン40ml溶液に、8-(メトキシカルボニル)オクタノール(12)1.29g (6.86ミリモル)、シアノ化第二水銀1.73g (6.86ミリモル)及び粉末化した無水硫酸カルシウム3.60gを加え、アルゴン気流中室温で2日間攪拌反応させた。反応終了後、不溶物を濾去し、濾液に酢酸エチル60mlを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液60ml、水60mlで順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られたシロップをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=15:1)で精製して、標記化合物(24)及び(25)をそれぞれ1.66g (4.0.1%)及び5.22mg (12.6%)を得た。

24 : シロップ状

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> -34.0° (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

IR(film)  $\nu$  <sub>cm<sup>-1</sup></sub> : 1725

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ

- 1.10 (3H, d, J = 7.5Hz, H-6),  
 2.28 (2H, t, J = 7.6Hz, CH<sub>2</sub>COOMe)

3.65 (3H, s, COOMe)

25 : シロップ状

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> -6.2° (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

IR(film)  $\nu$  <sub>cm<sup>-1</sup></sub> : 1725

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ

52

- 1.15 (3H, d, J = 7.5Hz, H-6)

2.28 (2H, t, J = 7.6Hz, CH<sub>2</sub>COOMe)

3.65 (3H, s, COOMe)

4.32 (1H, d, J = 8.6Hz, H-1)

【0056】参考例15 8-(メトキシカルボニル)

オクチル- $\beta$ -L-フコピラノシド(26)

化合物(25) 5.96mg (0.985ミリモル)の酢酸20ml溶液に10%パラジウム-炭素300mgを加え、バールの装置(50psi)を用い室温で3日間加水素分

解を行った。反応終了後、触媒を濾去し、濾液を減圧下に濃縮乾固して、得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=40:1)で精製して、標記化合物(26) 2.26mg (6.8.6%)を得た。

26 : シロップ状

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 4.5° (c 1.0, MeOH)

IR(film)  $\nu$  <sub>cm<sup>-1</sup></sub> : 3350, 1740

MS(SIMS):m/z 335(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ

1.21 (3H, d, J = 7.5Hz, H-6)

2.31 (2H, t, J = 7.6Hz, CH<sub>2</sub>COOMe)

4.17 (1H, d, J = 8.1Hz, H-1)

【0057】参考例16 8-(メトキシカルボニル)オクチル-2, 3, 4-トリ-O-アセチル- $\alpha$ -D-キシロピラノシド(28)及び8-(メトキシカルボニル)オクチル-2, 3, 4-トリ-O-アセチル- $\beta$ -D-キシロピラノシド(29)

1. [D.H. Brauns, J. Am. Chem. Soc., 47, 1280(1295)]の方法により調整した、2, 3, 4-トリ-O-アセチル- $\alpha$ -D-キシロピラノシルブロマイド(27) 1.20g (3.54ミリモル)のベンゼン10ml溶液に、8-(メトキシカルボニル)オクタノール(12) 3.33mg (1.77ミリモル)、シアノ化第二水銀4.47mg (1.77ミリモル)及び粉末化した無水硫酸カルシウム1.0gを加え、アルゴン気流中室温で24時間攪拌した。反応終了後、不溶物を濾去し、濾液に酢酸エチル20mlを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液20ml、水20mlで順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られたシロップを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル=8:1)で精製して、標記化合物(28)と(29)を

それぞれ4.26mg (5.3.9%)及び9.8mg (12.4%)を得た。  
 2. 2, 3, 4-トリ-O-アセチル- $\alpha$ -D-キシロピラノシルブロマイド(27) 8.50mg (2.51ミリモル)のジクロロエタン10ml溶液に、銀トリフレート1.61g (6.28ミリモル)、1, 1, 3, 3-テトラメチル尿素8.75mg (7.5ミリモル)及び8-(メトキシカルボニル)オクタノール(12) 2.36mg (1.46ミリモル)を加え、アルゴン気流中室温で9

53

時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮して得られたシロップを、クロロホルム20mlに溶解し、水20mlで洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られたシロップを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル=8:1)で精製して、標記 $\beta$ -アノマー(29) 375mg(67.0%)を得た。

## 28: シロップ状

$[\alpha]_D^{25} = 92.4^\circ$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)  
IR(film)  $\nu_{cm^{-1}}$ : 2940, 1760, 1230  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$   
2.03 and 2.06 (6H, 2s, OAc)  
2.31 (2H, t, J = 7.6Hz, CH<sub>2</sub>COOMe)  
3.67 (3H, s, COOMe)

## 29: シロップ状

$[\alpha]_D^{25} = 19.5^\circ$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)  
IR(film)  $\nu_{cm^{-1}}$ : 2930, 1760, 1220  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$

2.03 (3H, s, OAc)  
2.05 (3H, s, OAc)  
2.06 (3H, s, OAc)  
2.30 (2H, t, J = 7.4Hz, CH<sub>2</sub>COOMe)  
3.67 (3H, s, COOMe)  
4.46 (1H, d, J = 6.8Hz, H-1)

【0058】参考例17 8-(メトキシカルボニル)オクチル- $\beta$ -D-キシロピラノシド(30)  
化合物(29) 101mg(0.226ミリモル)のメタノール2ml溶液に、28%ナトリウムメトキシド-メタノール0.03mlを加え、室温にて3時間攪拌した。反応溶液をアンバーライトIR-120B(H<sup>+</sup>)で中和し、樹脂を滤去した後、滤液を減圧濃縮した。得られたシロップをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=30:1)で精製して、標記化合物(30) 58.3mg(80.5%)を得た。

## 30: シロップ状

$[\alpha]_D^{25} = 10.3^\circ$  (c 1.0, MeOH)  
IR(film)  $\nu_{cm^{-1}}$ : 3450, 2960, 1740, 1290, 1050  
<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$

2.31 (2H, t, J = 7.3Hz, CH<sub>2</sub>COOMe)  
3.65 (3H, s, COOMe)  
4.17 (1H, d, J = 7.6Hz, H-1)  
【0059】参考例18 6-(メトキシカルボニル)ヘキシル-3, 4, 6-トリ-O-アセチル-2-アジド-2-デオキシ- $\alpha$ -D-マンノピラノシド(33)  
後記参考例24に記載した方法と同様の方法により、3, 4, 6-トリ-O-アセチル-2-アジド-2-デオキシ- $\alpha$ -D-マンノピラノシルプロミド(31) 73.0mg(1.85ミリモル)と、6-(メトキシカルボニル)ヘキサノール(32) 271mg(1.85ミリモル)とをトルエン中、粉末状モレキュラーシープ4Aの存

54

在下、銀シリケートを用いて縮合して、標記化合物(33) 424mg(49.9%)を得た。

## 33: シロップ状

$[\alpha]_D^{25} + 67.8^\circ$  (c 0.72, CHCl<sub>3</sub>)  
IR(CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{cm^{-1}}$ : 2110, 1747, 1436, 1369, 1228, 1053

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$

1.25-1.70 (8H, m, CH<sub>2</sub> × 4)  
2.04 (3H, s, OAc)  
10 2.09 (6H, s, OAc × 2)  
2.32 (2H, t, J = 6Hz, CH<sub>2</sub>CO)  
3.67 (3H, s, COOMe)  
3.84-3.87 (1H, m, H5)  
4.00 (1H, dd, J<sub>1,2</sub> = 3.5Hz, H-2)  
4.08 (1H, dd, J<sub>1,6</sub> = 2.5Hz, H-6b)  
4.24 (1H, dd, J<sub>1,6</sub> = 4.5Hz, J<sub>6,7</sub> = 10Hz, H-6a)  
4.82 (1H, d, J<sub>1,7</sub> = 1.5Hz, H-1)  
5.26-5.44 (2H, m, H-3 and H-4)

【0060】参考例19 6-(メトキシカルボニル)ヘキシル-2-アジド-2-デオキシ- $\alpha$ -D-マンノピラノシド(34)

後記参考例25に記載した方法と同様の方法により、化合物(33) 420mg(0.914ミリモル)をメタノール溶液中、1Mナトリウムメトキシド-メタノール溶液を用いて脱O-アセチル化して、標記化合物(34) 265mg(87%)を得た。

## 34: シロップ状

$[\alpha]_D^{25} + 75.8^\circ$  (c 0.89, MeOH)  
IR(film)  $\nu_{cm^{-1}}$ : 3400, 2120, 1735, 1270, 1060

30 <sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$

1.28-1.70 (8H, m, CH<sub>2</sub> × 4)  
2.33 (2H, t, J = 7.5Hz, CH<sub>2</sub>CO)  
3.65 (3H, s, COOMe)  
4.77 (1H, s, H-1)

【0061】参考例20 6-(メトキシカルボニル)ヘキシル-2-アセタミド-2-デオキシ- $\alpha$ -D-マンノピラノシド(35)

後記参考例26に記載した方法と同様の方法により、化合物(34) 265mg(0.795ミリモル)をエタノール溶液中、触媒量の塩化ニッケル六水和物の存在下に水素化ホウ素ナトリウムにてアジド基をアミノ基に還元した後、無水酢酸でN-アセチル化して、標記化合物(35) 228mg(82%)を得た。

## 35: シロップ状

$[\alpha]_D^{25} + 38.5^\circ$  (c 0.52, MeOH)  
IR(film)  $\nu_{cm^{-1}}$ : 3328, 1730, 1650, 1552, 1438, 1377

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$

1.25-1.70 (8H, m, CH<sub>2</sub> × 4)  
50 1.99 (3H, s, NAc)

55

- 2.33 (2H, t, J = 7.5Hz, CH<sub>2</sub>CO)  
 3.65 (3H, s, COOMe)  
 4.27 (1H, dd, J<sub>1,2</sub> = 4.3Hz, H-2)  
 4.65 (1H, d, J<sub>1,2</sub> = 1.2Hz, H-1)  
 【O O 6 2】参考例21 8-(メトキシカルボニル)オクチル-3, 4, 6-トリ-O-アセチル-2-アジド-2-デオキシ- $\alpha$ -D-マンノピラノシド(36)及び8-(メトキシカルボニル)オクチル-3, 4, 6-トリ-O-アセチル-2-アジド-2-デオキシ- $\beta$ -D-マンノピラノシド(37)  
 後記参考例24に記載した方法と同様の方法により、文献記載(Carbohydr. Res., 136, 153(1985))の方法で合成した3, 4, 6-トリ-O-アセチル-2-アジド-2-デオキシ- $\alpha$ -D-マンノピラノシルプロミド(31)505mg(1.27ミリモル)と8-(メトキシカルボニル)オクタノール(12)241mg(1.27ミリモル)とをトルエン中、粉末状モレキュラーシープ4Aの存在下、銀シリケートを用いて縮合して、標記化合物(36)及び(37)をそれぞれ250mg(45.2%)、273mg(42.3%)得た。  
 36: シロップ状  
 $[\alpha]_D^{25} + 67.0^\circ$  (c 1.3, CHCl<sub>3</sub>)  
 IR(CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{cm^{-1}}$ : 2028, 1745, 1739, 1370, 1053  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$   
 1.2-1.7 (12H, m, CH<sub>2</sub>×6)  
 2.05 (3H, s, OAc)  
 2.10 (6H, s, OAc×2)  
 2.30 (2H, t, J = 6Hz, CH<sub>2</sub>CO)  
 3.67 (3H, s, COOMe)  
 3.86-3.88 (1H, m, H-5)  
 4.01 (1H, dd, J<sub>1,2</sub> = 1.4Hz, H-2)  
 4.09 (1H, dd, J<sub>1,2</sub> = 2.2Hz, H-6b)  
 4.25 (1H, dd, J<sub>1,2</sub> = 4.8Hz, J<sub>3,4</sub> = 12Hz, H-6a)  
 4.83 (1H, d, J<sub>1,2</sub> = 1.6Hz, H-1)  
 5.25-5.42 (2H, m, H-3 and H-4)  
 37: シロップ状  
 $[\alpha]_D^{25} - 75.5^\circ$  (c 0.83, CHCl<sub>3</sub>)  
 IR(CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{cm^{-1}}$ : 2028, 1745, 1439, 1370, 1053  
 3  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$   
 1.2-1.7 (12H, m, CH<sub>2</sub>×6)  
 2.04 (3H, s, OAc)  
 2.10 (3H, s, OAc)  
 2.11 (3H, s, OAc)  
 2.30 (2H, t, J = 7Hz, CH<sub>2</sub>CO)  
 3.67 (3H, s, COOMe)  
 4.13 (1H, dd, J<sub>1,2</sub> = 2.2Hz, H-6b)  
 4.28 (1H, dd, J<sub>1,2</sub> = 4.8Hz, J<sub>3,4</sub> = 12Hz, H-6a)  
 4.66 (1H, d, J<sub>1,2</sub> = 1.5Hz, H-1)  
 4.98 (1H, dd, J<sub>1,2</sub> = 4Hz, H-4)

56

- 5.25 (1H, t, J<sub>1,2</sub> = 10Hz, H-3)  
 【O O 6 3】参考例22 8-(メトキシカルボニル)オクチル-2-アジド-2-デオキシ- $\alpha$ -D-マンノピラノシド(38)  
 後記参考例25に記載した方法と同様の方法により、化合物(36)283mg(0.564ミリモル)のメタノール溶液7mlに、1Mナトリウムメトキシドメタノール溶液0.1mlを加えて脱O-アセチル化して、標記化合物(38)210mg(定量的)を得た。  
 10 38: シロップ状  
 $[\alpha]_D^{25} + 68.6^\circ$  (c 0.61, MeOH)  
 IR(CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{cm^{-1}}$ : 3600, 2028, 1730  
<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$   
 1.2-1.7 (12H, m, CH<sub>2</sub>×6)  
 2.11 (3H, s, OAc)  
 2.32 (2H, t, J = 7Hz, CH<sub>2</sub>CO)  
 3.65 (3H, s, COOMe)  
 4.77 (1H, d, J<sub>1,2</sub> = 1.5Hz, H-1)  
 【O O 6 4】参考例23 8-(メトキシカルボニル)オクチル-2-アセタミド-2-デオキシ- $\alpha$ -D-マンノピラノシド(39)  
 後記参考例26に記載した方法と同様の方法により、化合物(38)210mg(0.559ミリモル)のエタノール5ml溶液に、1.6M塩化ニッケル六水和物-エタノール溶液0.1mlを加えた後、水素化ホウ素ナトリウム63mg(1.677ミリモル)のエタノール5ml溶液で、アジド基をアミノ基に還元した。ついで無水酢酸0.2mlでN-アセチル化して、標記化合物(39)147mg(67.4%)を得た。  
 20 39: シロップ状  
 $[\alpha]_D^{25} + 37.1^\circ$  (c 0.42, MeOH)  
 IR(CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{cm^{-1}}$ : 1732, 1655, 1439, 1375, 1130, 1070, 1027  
<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$   
 1.25-1.75 (12H, m, CH<sub>2</sub>×6)  
 2.00 (3H, s, NAc)  
 2.32 (2H, t, J = 7.5Hz, CH<sub>2</sub>CO)  
 3.65 (3H, s, COOMe)  
 4.28 (1H, dd, J<sub>1,2</sub> = 4.8Hz, H-2)  
 40 4.66 (1H, d, J<sub>1,2</sub> = 1.6Hz, H-1)  
 【O O 6 5】参考例24 2-[2-(3-メトキシカルボニルプロビルオキシ)エトキシ]エチル-4-O-  
 (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-3, 6-ジ-O-アセチル-2-アジド-2-デオキシ- $\beta$ -D-グルコピラノシド(41)  
 文獻記載(H. Paulsen et al., Liebigs Ann. Chem., 1121(1982))の方法で合成した4-O-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-3, 6-ジ-O-アセチル-2-アジド-2-デ

57

オキシ- $\beta$ -D-グルコピラノシルプロミド (40) 600 mg (0.879ミリモル)、メチル4-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]-1-ブタノエート (6) 182 mg (0.879ミリモル) 及び粉末状モレキニラシープ4A 1.5 g のトルエン25ml溶液に、氷冷下窒素気流中で銀シリケート900 mgを加えた。反応混合物を同温度で3時間攪拌した後、冷却浴を除き更に室温で16時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライトを用いて濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固した。得られた残査700 mgをニーテルから結晶化して、標記化合物 (41) 455 mg (64%)を得た。

41 : m.p. 109-111°C

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 2.7° (c 0.45, CHCl<sub>3</sub>)IR(CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  <sub>cm</sub><sup>-1</sup> : 2116, 1751, 1369, 1064<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ

1.93 (3H, s, OAc)

2.00 (3H, s, OAc)

2.04 (3H, s, OAc)

2.08 (3H, s, OAc)

2.09 (3H, s, OAc)

2.12 (3H, s, OAc)

2.38 (2H, t, J = 7.5Hz, CH<sub>2</sub>CO)

3.64 (3H, s, COOMe)

3.75 (1H, m, CH<sub>2</sub>O)3.84 (1H, t, J<sub>5',6'</sub> = 6Hz, H-5')3.95 (1H, m, CH<sub>2</sub>O)

4.02-4.08 (2H, m)

4.13 (1H, dd, J<sub>5',6'</sub> = 6Hz, J<sub>5'',6''</sub> = 12.5Hz, H-6' a)4.41 (1H, d, J<sub>5',6'</sub> = 8Hz, H-1)4.44 (1H, d, J<sub>5',6'</sub> = 8Hz, H-1)

4.92 (1H, dd, H-3')

4.94 (1H, dd, J<sub>2,3</sub> = 9.5Hz, J<sub>2,4</sub> = 10.2Hz, H-3)5.04 (1H, dd, J<sub>5',6'</sub> = 8Hz, J<sub>5',6'</sub> = 10.5Hz, H-2')5.31 (1H, dd, J<sub>5',6'</sub> = 3Hz, J<sub>5'',6''</sub> = 1.0Hz, H-4')

【0066】参考例25 2-[2-(3-メトキシカルボニルプロビルオキシ)エトキシ]エチル-4-O- $(\beta$ -D-ガラクトピラノシリル)-2-アジド-2-デオキシ- $\beta$ -D-グルコピラノシド (42)

化合物 (41) 450 mg (0.557ミリモル) のメタノール20 ml溶液に、1% ナトリウムメトキシド-メタノール溶液0.23 mlを加えて室温に20時間放置した。反応液にイオン交換樹脂アンバーライト IR-120B (H<sup>+</sup>型) を加えて中和した後、樹脂を濾去し、メタノールで洗浄した。濾液及び洗液を合わせて減圧下で濃縮乾固した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=5:1)で精製して、標記化合物 (42) 280 mg (90.6%)を得た。

42 : 無定形粉末

58

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> - 3° (c 0.36, MeOH)IR(KBr)  $\nu$  <sub>cm</sub><sup>-1</sup> : 3400, 2120, 1738, 1439, 1367, 1317, 1255, 1169, 1139, 1078<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ1.85 (2H, m, CH<sub>2</sub>)2.40 (2H, t, J = 7.5Hz, CH<sub>2</sub>CO)

3.65 (3H, s, COOMe)

4.35 (1H, d, J<sub>5',6'</sub> = 7.5Hz, H-1')4.43 (1H, d, J<sub>5',6'</sub> = 10Hz, H-1)

【0067】参考例26 2-[2-(3-メトキシカルボニルプロビルオキシ)エトキシ]エチル-4-O-

$(\beta$ -D-ガラクトピラノシリル)-2-アセタミド-2-デオキシ- $\beta$ -D-グルコピラノシド (43)

化合物 (42) 270 mg (0.486ミリモル) のエタノール5 ml溶液に、塩化ニッケル六水和物380 mg (1.6ミリモル) をエタノール10 mlに溶解した液

0.1 mlを加えた後、水素化ホウ素ナトリウム5 mg (1.458ミリモル) のエタノール1.1 ml溶液を攪拌しながら加えた。室温で30分間攪拌した後、反応液

20 に酢酸を加えて中和した。ついで、無水酢酸0.5 mlを加えて室温にて16時間放置した。その後、反応混合物を減圧下で濃縮乾固し、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム:メタノール:水 = 7:3:1 (下層)] で精製して、標記化合物 (43) 171 mg (62%)を得た。

43 : 無定形粉末

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> - 14.7° (c 0.54, MeOH)IR(KBr)  $\nu$  <sub>cm</sub><sup>-1</sup> : 3422, 1735, 1653, 1558, 1438, 1377, 130230 <sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ1.85 (2H, m, CH<sub>2</sub>)

1.96 (3H, s, NAc)

2.40 (2H, t, J = 7.5Hz, CH<sub>2</sub>CO)

3.65 (3H, s, COOMe)

4.37 (1H, d, J<sub>5',6'</sub> = 8Hz, H-1)4.48 (1H, d, J<sub>5',6'</sub> = 8Hz, H-1')

【0068】参考例27 8-(メトキシカルボニル)

オクチル-2-アセタミド-3,4-ジ-O-アセチル-2-デオキシ-6-O-トリチル- $\beta$ -D-グルコビ

40 ラノシド (45)

[R.U.Lemieuxら, J.Am.Chem.Soc., 97, 4076(1975)] の方法により調製した、8-(メトキシカルボニル)オクチル-2-アセタミド-2-デオキシ- $\beta$ -D-グルコ

ビラノシド (44) 895 mg (2.29ミリモル) を、

ビリジン20 mlに溶解した後、約5 mlまで減圧濃縮した。塩化トリチル715 mg (2.56ミリモル) を加え、室温下一晩攪拌した。反応終了後、反応液に水0.1 mlを加え、10分間攪拌した後、減圧下に濃縮した。

得られたシロップをクロロホルム30 mlに溶解し、飽和

50 炭酸水素ナトリウム水溶液30 ml、水30 mlで順次洗浄

した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られたシロップにビリジン5ml及び無水酢酸5mlを加え室温にて4時間攪拌した。反応液に氷冷下メタノール2mlを加え、20分間攪拌した後減圧下に濃縮した。得られたシロップをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=120:1)で精製して、標記化合物(45)1.12g(68.3%)を得た。

45: m.p. 159-160 °C

$[\alpha]_D^{25} + 31.8^\circ$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

IR(KBr)  $\nu_{cm^{-1}}$ : 1750, 1240

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ

1.71 (3H, s, NAc)

1.94 (3H, s, OAc)

2.00 (3H, s, OAc)

2.27 (2H, t, J = 7.3Hz, CH<sub>2</sub>COOMe)

3.65 (3H, s, COOMe)

4.61 (1H, d, J = 8.3Hz, H-1)

5.51 (1H, d, J = 8.8Hz, NH)

【0069】参考例28 8-(メトキシカルボニル)オクチル-2-アセトアミド-3, 4-ジ-O-アセチル-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシド(46) 化合物(45)1.00g(1.39ミリモル)を酢酸5mlに溶解した後、25%臭化水素の酢酸溶液1mlを加え、15°Cで1.5分間攪拌した。生じた沈殿を濾取した後、濾液を冷水30mlに加えクロロホルム30mlで3回抽出した。その後水30mlで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に濃縮して得られたシロップをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=40:1)で精製して、標記化合物(46)493mg(74.6%)を得た。

46: シロップ状

$[\alpha]_D^{25} - 11.2^\circ$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

IR(KBr)  $\nu_{cm^{-1}}$ : 2940, 1750, 1660, 1250

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ

1.94, 2.04 and 2.05 (9H, 3s, NAc and OAc × 2)

2.30 (2H, t, J = 7.6Hz, CH<sub>2</sub>COOMe)

3.67 (3H, s, COOMe)

4.69 (1H, d, J = 8.3Hz, H-1)

5.54 (1H, d, J = 8.6Hz, H-1)

【0070】参考例29 8-(メトキシカルボニル)オクチル-2-アセトアミド-3, 4-ジ-O-アセチル-2-デオキシ-6-O-(2, 3, 4-トリ-O-アセチル-β-L-フコピラノシル)-β-D-グルコピラノシド(48)

1. 化合物(46)120mg(0.252ミリモル)のベンゼン:ニトロメタン8ml:8ml溶液に、1, 2, 3, 4-テトラ-O-アセチル-L-フコピラノース1.26mg(0.379ミリモル)から[H.M.Flowersら, Carbohydr.Res., 4, 189(1967)]の方法により調製した2,

3, 4-トリ-O-アセチル-α-L-フコピラノシルブロマイド(47)の二塩化エチレン2ml溶液及びシアノ化第二水銀63.7mg(0.252ミリモル)を加え、アルゴン気流中室温で3日間攪拌した。反応溶液にクロロホルム20mlを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液20ml、水20mlで順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶液を減圧下に濃縮して得られたシロップをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=200:1)で精製して化合物(48)86.4mg(30.5%)を得た。さらに、化合物(46)が45.3mg(37.8%)回収された。

2. 化合物(46)120mg(0.252ミリモル)の塩化メチレン4ml溶液に銀トリフレート227mg(0.882ミリモル)、1, 1, 3, 3-テトラメチル尿素176mg(1.51ミリモル)及び1, 2, 3, 4-テトラ-O-アセチル-L-フコピラノース176mg(0.379ミリモル)から[H.M.Flowersら, Carbohydr.Res., 4, 189(1967)]の方法により調製した2, 3, 4-トリ-O-アセチル-L-フコピラノシルブロマイド(47)の二塩化エチレン2ml溶液を加え、アルゴン気流中室温で24時間攪拌した。反応終了後、反応液にクロロホルム20mlを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液20ml、水20mlで順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られたシロップをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=200:1)で精製して、標記化合物(48)136mg(72.2%)を得た。

48: シロップ状

$[\alpha]_D^{25} + 4.5^\circ$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

IR(KBr)  $\nu_{cm^{-1}}$ : 2940, 1750

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ

1.19 (3H, d, J = 6.4Hz, H-6')

1.92 (3H, s)

1.96 (3H, s)

1.99 (3H, s)

2.00 (3H, s)

2.10 (3H, s)

2.15 (3H, s)

2.29 (2H, t, J = 7.6Hz, CH<sub>2</sub>COOMe)

3.65 (3H, s, COOMe)

4.5-4.6 (2H, m, H-1 and H-1')

5.49 (1H, d, J = 8.8Hz, NH)

【0071】参考例30 8-(メトキシカルボニル)オクチル-2-アセトアミド-2-デオキシ-6-O-(β-L-フコピラノシル)-β-D-グルコピラノシド(49)

化合物(48)125mg(0.167ミリモル)のメタノール溶液に、28%ナトリウムメトキシド-メタノル0.04mlを加え、室温にて一晩攪拌した。反応溶液をアンバーライトIR-120B(H<sup>+</sup>)で中和し、樹

61

脂を濾去した後、濾液を減圧下に濃縮した。得られたシリップをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：水 = 16 : 4 : 1）で精製して、標記化合物（49）6.8.9 mg (7.6.7%)を得た。

4.9 : シロップ状

$[\alpha]_D^{25} = -16.7^\circ$  (c 1.0, MeOH)

IR(film)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> : 3380, 1750, 1080

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ

1.67 (3H, d, J = 6.6Hz, H-6')

1.96 (3H, s, NAc)

2.30 (2H, t, J = 7.6Hz, CH<sub>2</sub>COOMe)

3.64 (3H, s, COOMe)

4.24 (1H, d, J = 7.3Hz, H-1')

4.40 (1H, d, J = 8.3Hz, H-1)

【0072】参考例31 8-（メトキシカルボニル）

オクチル-2, 4-ジ- $\beta$ -ベンジル- $\alpha$ -D-マンノピラノシド（53）

文献記載 (T.OGAWA ら, Tetrahedron, 37, 2787(1981)) の方法で合成した3, 6-ジ- $\beta$ -アセチル-2, 4-ジ- $\beta$ -ベンジル- $\alpha$ -D-マンノピラノシルクロリド

(51) 1.6 g (36.0ミリモル) 及び8-（メトキシカルボニル）オクタノール (1.2) 7.11 g (3.7.77ミリモル) のトルエン 270 ml溶液を窒素気流下、-18℃に冷却した。この溶液に粉末状モレキュラーシープ 4A 1.7.5 g を加えて30分間攪拌した。次いで銀シリケート 1.6 g を加えて同温度で24時間攪拌した。反応混合物をセライトを用いて濾過した後、濾液を減圧下で濃縮乾固した。得られたシロップ状残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1) で精製して粗製の総合生成物 27.5 gを得た。総合生成物 27.5 g をメタノール 200 ml に溶解した後、1M ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 11ml を加えて室温にて16時間放置した。反応液にイオン交換樹脂アンバーライト IR-120B (H<sup>+</sup>型) を加えて中和した後、樹脂を濾去し、メタノールで洗浄した。濾液及び洗液を合わせ、減圧下で濃縮乾固した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物（53）7.19 g (30%) 及び、化合物（53）とその $\beta$ -アノマー体の混合物 1.3.6 g (5.7%)を得た。

5.3 : シロップ状

$[\alpha]_D^{25} = -6.7^\circ$  (c 0.84, CHCl<sub>3</sub>)

IR(CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> : 3560, 1731, 1498, 1455, 1438, 1075

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ

1.20-1.70 (12H, m, CH<sub>2</sub> × 6)

2.28 (2H, t, J = 7.5Hz, CH<sub>2</sub>CO)

3.64 (3H, s, COOMe)

4.59 (1H, d, J = 12Hz, CH<sub>2</sub>Ph)

4.64 (1H, d, J = 11Hz, CH<sub>2</sub>Ph)

62

4.71 (1H, d, J = 12Hz, CH<sub>2</sub>Ph)

4.82 (1H, s, H-1)

4.89 (1H, d, J = 11Hz, CH<sub>2</sub>Ph)

7.20-7.40 (10H, m, aromatic H)

【0073】参考例32 8-（メトキシカルボニル）

オクチル-6-O- (3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- $\alpha$ -D-マンノピラノシル) -2, 4-ジ-O-ベンジル- $\alpha$ -D-マンノピラノシド (55) 及び8-（メトキシカルボニル）オクチル-3, 6-ジ-O- (3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- $\alpha$ -D-マンノピラノシル) -2, 4-ジ-O-ベンジル- $\alpha$ -D-マンノピラノシド (56)

文献記載 (T.Ogawa ら, Tetrahedron, 37, 2779(1981)) の方法で合成した、2-O-アセチル-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- $\alpha$ -D-マンノピラノシルクロリド (54) 3.5 g (6.84ミリモル)、化合物 (53) 1.52 g (2.852ミリモル) 及び1, 1, 3, 3-テトラ-N-メチル尿素 3.638 ml (30.81ミリモル) のジクロロエタン 70 ml溶液に、攪拌しながら窒素気流下、-18℃で銀トリフラート 1.935 g (7.53ミリモル) を加えた。反応混合物から冷却浴を除き室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライトを用いて濾過した後、濾液を炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残査をローバーカラム C (n-ヘキサン:酢酸エチル = 2:1) を用いて精製して、粗製の総合生成物 4.21 g を得た。総合生成物 3.17 g をメタノール 100 ml に溶解した後、1M ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 8.0.5 ml を加えて室温にて48時間放置した。反応液にイオン交換樹脂アンバーライト IR-120B (H<sup>+</sup>型) を加えて中和した後、樹脂を濾去し、メタノールで洗浄した。濾液及び洗液を合わせ減圧下に濃縮乾固した。得られた残査 3.01 g をローバーカラム C (n-ヘキサン:酢酸エチル = 2:1) で精製して、標記化合物 (55) 6.96 mg (2.0%) 及び (56) 1.47 g (2.7%)を得た。

5.5 : シロップ状

$[\alpha]_D^{25} = +49.6^\circ$  (c 1.02, CHCl<sub>3</sub>)

40 IR(CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> : 1731, 1602, 1455, 1099, 1076

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ

1.20-1.65 (12H, m, CH<sub>2</sub> × 6)

2.27 (2H, t, J = 8Hz, CH<sub>2</sub>CO)

3.64 (3H, s, COOMe)

3.69 (1H, dd, J<sub>1,2</sub> = 3.5Hz, H-2)

4.08 (1H, d, J<sub>1,2</sub> = 2.0Hz, H-2')

4.84 (1H, d, J<sub>1,2</sub> = 1.0Hz, H-1)

5.01 (1H, d, J<sub>1,2</sub> = 1.5Hz, H-1')

7.10-7.40 (25H, m, aromatic H)

5 6 : シロップ状

[ $\alpha$ ]  $^{25}_{D} + 45.5^\circ$  (c 1.04, CHCl<sub>3</sub>)IR(CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  : 1730, 1602, 1454, 1101, 107

4

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ 1.20-1.70 (12H, m, CH<sub>2</sub> × 6)2.26 (2H, t, J = 7.5Hz, CH<sub>2</sub>CO)4.74 (1H, d, J<sub>1,2</sub> = 1.5Hz, H-1)5.01 (1H, d, J<sub>1,2</sub> = 1.0Hz, H-1')

5.21 (1H, s, H-1')

7.10-7.40 (40H, m, aromatic H)

【0074】参考例33 3-(メトキシカルボニル)

オクチル-6-O-( $\alpha$ -D-マンノピラノシル)- $\omega$ -D-マンノピラノシド(57)

化合物(55) 6.90mg (0.737ミリモル) のメタノール3.0ml溶液に、10%バラジウム-炭素1.80mgを加え、室温で48時間加水素分解を行った。反応終了後、触媒を滤去し、滤液を減压下に濃縮乾固した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム:メタノール:水 = 7:3:1(下層)] で精製して、標記化合物(57) 1.46mgを得た。

5 7 : 無定形粉末

[ $\alpha$ ]  $^{25}_{D} + 64.7^\circ$  (c 0.59, MeOH)IR(KBr)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  : 3400, 3300, 1650, 1540, 1064<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$ 1.25-1.60 (12H, m, CH<sub>2</sub> × 6)2.31 (2H, t, J = 7.5Hz, CH<sub>2</sub>CO)

3.64 (3H, s, COOMe)

4.69 (1H, d, J<sub>1,2</sub> = 2.0Hz, H-1)4.81 (1H, d, J<sub>1,2</sub> = 1.5Hz, H-1')【0075】参考例34 3-(メトキシカルボニル)オクチル-3,6-ジ-O-( $\alpha$ -D-マンノピラノシル)- $\omega$ -D-マンノピラノシド(58)

化合物(56) 3.00mg (0.214ミリモル) のメタノール2.0ml-水7ml-酢酸7ml混液に、10%バラジウム炭素1.00mgを加えて室温で16時間加水素分解を行った。触媒を滤去した後、滤液を減压下に濃縮乾固して、標記化合物(58) 1.44mg(定量的)を得た。

5 8 : 無定形粉末

[ $\alpha$ ]  $^{25}_{D} + 56.4^\circ$  (c 0.5, MeOH)IR(KBr)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  : 3423, 3331, 1438, 1247, 1050<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$ 1.25-1.70 (12H, m, CH<sub>2</sub> × 6)2.30 (2H, t, J = 7.5Hz, CH<sub>2</sub>CO)

3.63 (3H, s, COOMe)

4.00 (1H, dd, J<sub>1,2</sub> = 1.5Hz, J<sub>1,2'</sub> = 3Hz, H-2')4.67 (1H, d, J<sub>1,2</sub> = 1.5Hz, H-1)3.95 (1H, dd, J<sub>1,2</sub> = 3.2Hz, H-2)4.80 (1H, d, J<sub>1,2</sub> = 1.5Hz, H-1')5.04 (1H, d, J<sub>1,2</sub> = 1.5Hz, H-1'')

7.10-7.40 (40H, m, aromatic H)

【0076】参考例35 ポリ-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-L-リジン臭化水素酸塩(64)

ポリ-L-リジン臭化水素酸塩(平均分子量11,700) (59) 7.5mg (6.14マイクロモル) を、0.08M四ホウ酸ナトリウム(Na<sub>2</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub>)及び0.10 3.5M炭酸水素カリウム(KHCO<sub>3</sub>) 1.0mlに溶解し、4~5°Cにて3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(62) 8.4mg (31.9マイクロモル)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド0.2ml溶液を滴下した後、4°Cのチャンバー中で18時間攪拌して反応させた。反応液に濃臭化水素酸を加えてpHを1.0とし、スペクトランポア3(分子量カットオフ=約3,500)の透析膜を用いて純水に対して透析し、得られた透析液を凍結乾燥して、無色固体として41.6mgの複合体(64)を得た。6 4 : [ $\alpha$ ]  $^{25}_{D} - 47.25^\circ$  (c 0.51, H<sub>2</sub>O)IR(KBr)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  : 3400, 3300, 1650, 1540

【0077】参考例36 ポリ-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-L-リジン臭化水素酸塩(65)

ポリ-L-リジン臭化水素酸塩(平均分子量21,700) (60) 1.50mg (6.9マイクロモル) を、0.08M四ホウ酸ナトリウム(Na<sub>2</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub>)及び0.3.5M炭酸水素カリウム(KHCO<sub>3</sub>) 1.0mlに溶解し、4~5°Cにて3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(62) 1.0mg (3.8マイクロモル)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド0.3ml溶液を滴下した後、4°Cのチャンバー中で18時間攪拌して反応させた。反応液に濃臭化水素酸を加えることによりpHを0.85とし、スペクトランポア3(分子量カットオフ=約3,500)の透析膜を用いて純水に対して透析し、得られた透析内液を凍結乾燥して、無色固体として143.8mgの複合体(65)を得た。40 6 5 : [ $\alpha$ ]  $^{25}_{D} - 63.1^\circ$  (c 0.52, H<sub>2</sub>O)IR(KBr)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  : 3270, 1625, 1520

【0078】参考例37 ポリ-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-L-リジン臭化水素酸塩(66)

ポリ-L-リジン臭化水素酸塩(平均分子量59,000) (61) 1.50mg (2.54マイクロモル) を、0.08M四ホウ酸ナトリウム(Na<sub>2</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub>)及び0.0.35M炭酸水素カリウム(KHCO<sub>3</sub>) 1.0mlに溶解し、4~5°Cにて3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(62) 1.0mg (3.8マイクロモル)を得た。

65

2) 6 mg (22.8マイクロモル) の乾燥N, N-ジメチルホルムアミド0.3 ml溶液を滴下した後、4°Cのチャンバー中で18時間攪拌して、反応させた。反応液に濃臭化水素酸を加えることによりpHを1.4とし、スペクトラ/ポア3 (分子量カットオフ=約3,500) の透析膜を用いて純水に対して透析し、得られた透析内液を凍結乾燥して、無色固体として151.2 mgの複合体(66)を得た。

66:  $[\alpha]_D^{20} = -64.56^\circ$  (c 0.57, H<sub>2</sub>O)

IR(KBr)  $\nu_{cm^{-1}}$ : 3450, 3300, 1630, 1530

【0079】参考例38 ポリ-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-N(ε)-[(2-メトキシエトキシ)アセチル]-L-リジン(67)

参考例35に記載した方法により得た化合物(64)の反応液に、2-メトキシエトキシ酢酸360 mg (2.63ミリモル)と、N-ヒドロキシコハク酸イミド320 mg (2.78ミリモル)を溶かした乾燥N, N-ジメチルホルムアミド2 ml溶液に、氷冷下1,3-ジシクロヘキシリカルボジイミド530 mg (2.78ミリモル)の乾燥テトラヒドロフラン3 ml溶液を加えた後、一晩室温にて攪拌して調製した2-メトキシエトキシ酢酸N-ヒドロキシコハク酸イミド活性エステル(63)の溶液を加えた。その後4°Cのチャンバー中で18時間攪拌して反応させ、遠心分離器により不溶物を沈殿させた後、上清をスペクトラ/ポア3 (分子量カットオフ=約3,500)の透析膜を用いて透析した。得られた透析内液を取り出し凍結乾燥して、無色固体として40.5 mgの複合体(67)を得た。フルオレスカミン法[P. Bohlen, S. Stein, W. Dairman and S. Udenfriend, Arch. Biochem. Biophys., 155, 213-220 (1973)]により、残存アミノ基数は4と算出された。

67:  $[\alpha]_D^{20} = -25.1$  (c 0.52, H<sub>2</sub>O)

IR(KBr)  $\nu_{cm^{-1}}$ : 3450, 3300, 1630, 1530

【0080】参考例39 ポリ-N(ε)-[8-(β-D-マンノピラノシルオキシ)ノナノイル]-N

10

20

30

66

(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-L-リジン臭化水素酸塩(68a)

8-(メトキシカルボニル)オクチル-β-D-マンノピラノシド(14)をメタノールに溶解し、過剰のヒドラジンを加えて一晩反応させて得た8-(ヒドラジノカルボニル)オクチル-β-D-マンノピラノシド67.

3 mg (0.192ミリモル)を乾燥N, N-ジメチルホルムアミド1 mlに溶解し、窒素気流下4 N 塩酸ジオキサン溶液を0.15 ml加え、-20°Cに冷却した。この

溶液に亜硝酸t-ブチル2.8 mgの乾燥N, N-ジメチルホルムアミド0.2 ml溶液を加えて、30分攪拌して酸アジドとし、このN, N-ジメチルホルムアミド溶液をポリ-L-リジン臭化水素酸塩(平均分子量11,700) (59) 7.5 mg (6.41マイクロモル)を、0.08 M 四ホウ酸ナトリウム(Na<sub>4</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub>) 0.35 M 炭酸水素カリウム(KHCO<sub>3</sub>) 1.0 mlに溶かした溶液中へ加えた。次に3-(4-ヒドロキシフェニル)ブロピオン酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(62) 8.4 mg (3.2マイクロモル)の乾燥N, N-ジメチルホルムアミド0.3 ml溶液を滴下した後、4°Cのチャンバー中で18時間攪拌して反応させた。

反応液に濃臭化水素酸を加えることによりpHを0.85とし、スペクトラ/ポア3 (分子量カットオフ=約3,500)の透析膜を用いて純水に対して30時間透析した。得られた透析内液を取り出し凍結乾燥して、無色固体として86 mgの複合体(68a)を得た。糖含量をフェノール-硫酸法で比色定量すると、ポリ-L-リジン1モル当たり2.3モルの8-(β-D-マンノピラノシルオキシ)ノナノイル基が導入されたことが判明した。また3-

(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル基含量を吸光度(276 nm)で定量すると、5モル導入されていることが判明した。これら糖含量及び3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル基の導入数を表1に示した。化合物の物理恒数を表2に示した。

【0081】

【表1】

化合物番号	糖鎖構造	糖鎖導入量 p数(モル比)	3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル基 導入量 r <sub>2</sub> 数(モル比)	
			5	6
68a	a	23	5	5
68b	b	23	6	6
68c	c	22	6	6
68d	d	10	1	1
68e	e	22	6	6
68f	f	22	3	3
68g	g	10	4	4
68h	h	20	4	4
68i	i	7	1	1
68j	j	7	5	5
68k	k	12		

【0082】

【表2】

化合物番号	糖鎖構造	比旋光度 [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>25-24</sup> (H <sub>2</sub> O)	赤外線吸収スペクトル IR(KBr): $\nu_{\text{max}}$ cm <sup>-1</sup>
68a	a	-40.2° (c 0.48)	3300, 1650, 1540, 1080, 1030
68b	b	-29.8° (c 0.52)	3430, 3320, 1650, 1540, 1070
68c	c	-23.0° (c 0.47)	3420, 1650, 1540, 1115, 1070
68d	d	-28.2° (c 0.46)	3400, 1649, 1545, 1122, 1070
68e	e	-27.6° (c 0.54)	3420, 1650, 1540, 1070
68g	g	-5.3° (c 0.34)	3383, 1650, 1543, 1128, 1069
68h	h	-43.1° (c 0.43)	3440, 1630, 1540, 1070
68i	i	-35.6° (c 0.52)	3400, 3280, 1650, 1540, 1080
68j	j	-36.0° (c 0.30)	3410, 1650, 1543, 1070
68k	k	-38.8° (c 0.34)	3300, 2930, 1650, 1550, 1070
69a	a	-41.4° (c 0.51)	3410, 1650, 1545, 1070
69b	b	-30.2° (c 0.51)	3425, 1650, 1545, 1070
69c	c	-23.5° (c 0.49)	3410, 3300, 1650, 1520, 1050
69d	d	-30.6° (c 0.36)	3396, 1653, 1547, 1120, 1070
69e	e	-28.3° (c 0.54)	3360, 1650, 1540, 1070
69f	f	-27.1° (c 0.49)	3356, 1653, 1543, 1128, 1065
69g	g	-8.1° (c 0.32)	3362, 1653, 1543, 1125, 1063
69h	h	-39.3° (c 0.46)	3410, 3300, 1550, 1050
69i	i	-26.5° (c 0.55)	3400, 1650, 1544, 1072, 1047
69j	j	-36.0° (c 0.30)	3410, 1650, 1543, 1070
69l	l	-12.3° (c 0.46)	3381, 1653, 1549, 1070
69m	m	+30.7° (c 0.52)	3427, 1651, 1515, 1132, 1060

【0083】参考例40 ポリ-N(ε)-[8-(β-D-ガラクトピラノシリオキシ)ノナノイル]-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-L-リジン臭化水素酸塩(68b)  
 8-(メトキシカルボニル)オクチル-β-D-ガラクトピラノシド(15)[D.R.Bundle, D.A.Baker and R.U.Lemieux, US Patent 4,137,401(1979)及びUSP 4,238,473(1980)に記載された方法により合成した]をヒドライジンモノヒドロートで処理して得た8-(ヒドライジンカルボニル)オクチル-β-D-ガラクトピラノシド3.5mg(0.0895ミリモル)を乾燥N,N-ジメチルホルムアミド1mlに溶解し、窒素気流下、4N塩酸-ジオキサン溶液0.15mlを加え、-20°Cに冷却した。この溶液に亜硝酸t-ブチル1.8mgの乾燥N,N-ジメチルホルムアミド0.1ml溶液を加えて、30分攪拌して酸アジドとし、このN,N-ジメチルホルムアミド溶液を、ポリ-L-リジン臭化水素酸塩(平均分子量1,700)(59)30mg(2.56マイクロモル)を0.08M四ホウ酸ナトリウム(Na<sub>2</sub>B<sub>4</sub>C<sub>7</sub>O<sub>4</sub>)、0.35M炭酸水素カリウム(KHCO<sub>3</sub>)6mlに溶か

した溶液中へ滴下した。次に3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(62)6.7mg(25.4マイクロモル)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド0.1ml溶液を滴下した後、4°Cのチャンバー中で18時間攪拌して反応させた。参考例39の場合と同様の後処理を行い、無色固体として46.7mgの複合体(68b)を得た。糖含量及び3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル基の導入数を表1に示した。また化合物の物理恒数を表2に示した。

【0084】参考例41 ポリ-N(ε)-[8-(2-アセタミド-2-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシリオキシ)ノナノイル]-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-L-リジン臭化水素酸塩(68c)

8-(メトキシカルボニル)オクチル-2-デオキシ-2-アセタミド-β-D-ガラクトピラノシド(16)[R.M.Ratcliffe, D.A.Baker and R.U.Lemieux, Carbohydr. Res., 93(1981)35-41.に記載された方法により合成した]を、ヒドライジンモノヒドロートで処理して得

69

た8-(ヒドロジノカルボニル)オクチル-2-デオキシ-2-アセタミド- $\beta$ -D-ガラクトピラノシド6.6mg(0.16ミリモル)を、上述の参考例に従つて酸アジドとし、ポリ-L-リジン臭化水素酸塩(平均分子量11,700)(59)75mg(6.41マイクロモル)に結合させた。その後、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(62)8.4mg(32マイクロモル)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド0.1ml溶液を滴下した後、4℃のチャンバー中で18時間攪拌して反応させた。参考例39の場合と同様の後処理を行い、無色固体として63.4mgの複合体(68c)を得た。糖含量を求めるために、一部を4N塩酸と90~100℃で6時間加熱攪拌した。得られた加水分解生成物をエルソンモーガン法で比色定量すると、8-(2-アセタミド-2-デオキシ- $\beta$ -D-ガラクトピラノシルオキシ)ノナノイル基含量は、ポリ-L-リジン1モル当たり18モルであった。3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル基の導入数ならびに糖含量を表1に示した。また化合物の物理恒数を表2に示した。

【0085】参考例42 ポリ-N(ε)-[4-[2-(2-アセタミト-2-デオキシ- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)エトキシ]エトキシ]ブタノイル]-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-L-リジン臭化水素酸塩(68d)  
2-[2-(3-メトキシカルボニルプロビルオキシ)エトキシ]エチル-2-アセタミド-2-デオキシ- $\beta$ -D-ガラクトピラノシド(22)をヒドロジンモノヒドロートと反応させて得た2-[2-(3-ヒドロジノボニルプロビルオキシ)エトキシ]エチル-2-アセタミド-2-デオキシ- $\beta$ -D-ガラクトピラノシドと、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(62)を、参考例39に記載した方法によりポリ-L-リジン臭化水素酸塩(平均分子量11,700)(59)と結合させて、複合体(68d)を得た。糖含量及び3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル基の導入数を表1に示した。また化合物の物理恒数を表2に示した。

【0086】参考例43 ポリ-N(ε)-[8-( $\beta$ -L-フコピラノシルオキシ)ノナノイル]-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-L-リジン臭化水素酸塩(68e)  
8-(メトキシカルボニル)オクチル- $\beta$ -L-フコピラノシド(26)をヒドロジンモノヒドロートで処理して得た8-(ヒドロジノカルボニル)オクチル- $\beta$ -L-フコピラノシド50mg(0.149ミリモル)を乾燥N,N-ジメチルホルムアミド0.1mlに溶解し、窒素気流下、4N塩酸-ジオキサン溶液0.15mlを加え、-20℃に冷却した。この溶液に亜硝酸-トーブル28mgの乾燥N,N-ジメチルホルムアミド0.2ml溶液を加え

10

70

て、30分攪拌して酸アジドとし、このN,N-ジメチルホルムアミド溶液をポリ-L-リジン臭化水素酸塩(分子量11,700)(59)75mg(6.41マイクロモル)を0.08M四ホウ酸ナトリウム(Na<sub>4</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub>)及び0.35M炭酸水素カリウム(KHCO<sub>3</sub>)10mlに溶かした溶液中へ滴下し、先の参考例39に記載された操作と同様に処理して、無色固体として57.9mgの複合体(68e)を得た。糖含量及び3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル基の導入数を表1に示した。また化合物の物理恒数を表2に示した。

【0087】参考例44 ポリ-N(ε)-[8-(2-アセタミド-2-デオキシ- $\alpha$ -D-マンノピラノシルオキシ)ノナノイル]-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-L-リジン臭化水素酸塩(68g)

8-(メトキシカルボニル)オクチル-2-アセタミド-2-デオキシ- $\alpha$ -D-マンノピラノシド(39)をヒドロジンモノヒドロートと反応して得た8-(ヒドロジノカルボニル)オクチル-2-アセタミド-2-デオキシ- $\alpha$ -D-マンノピラノシドと、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(62)を、参考例39に記載した方法によりポリ-L-リジン臭化水素酸塩(平均分子量11,700)(59)と結合させて、複合体(68g)を得た。糖含量及び3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル基の導入数を表1に示した。また化合物の物理恒数を表2に示した。

【0088】参考例45 ポリ-N(ε)-[8-( $\beta$ -D-キシロピラノシルオキシ)ノナノイル]-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-L-リジン臭化水素酸塩(68h)

参考例39に記載された操作と同様、8-(メトキシカルボニル)オクチル- $\beta$ -D-キシロピラノシド(30)をヒドロジンモノヒドロートで処理して得た8-(ヒドロジノカルボニル)オクチル- $\beta$ -D-キシロピラノシドを酸アジドに変換し、これと3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(62)をそれぞれポリ-L-リジン臭化水素酸塩(平均分子量11,700)(59)と結合させた。参考例39に記載された操作に従い、後処理をし、無色固体として128.7mgの複合体(68h)を得た。糖含量はフェノール-硫酸法により測定した。その結果、ポリ-L-リジン1モル当たり8-( $\beta$ -D-キシロピラノシルオキシ)ノナノイル基が10モル導入されていることが判明した。糖含量及び3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル基の導入数を表1に示した。また化合物の物理恒数を表2に示した。

【0089】参考例46 ポリ-N(ε)-[8-[4-O-( $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)- $\beta$ -D-グルニピラノシルオキシ]ノナノイル]-N(ε)-[3-

71

(4-ヒドロキシフェニル) プロパンイル] -L-リジン臭化水素酸塩 (68i)

8-(メトキカルボニル) オクチル-4-O-( $\beta$ -D-ガラクトビラノシリ) - $\beta$ -D-グルコビラノシド

(50) [J. Banoub and D.R. Bundle, Can. J. Chem., 57, 2085(1979)の方法により合成した]を、ヒドラジンモノヒドロアートで処理して得た8-(ヒドラジノカルボニル) オクチル-4-O-( $\beta$ -D-ガラクトビラノシリ) - $\beta$ -D-グルコビラノシド 128mg (0.25ミルモル) を乾燥N, N-ジメチルホルムアミド1mlに溶解し、窒素気流下、4N 塩酸-ジオキサン溶液0.15mlを加え、-20°Cに冷却した。この溶液に亜硝酸t-ブチル28mgの乾燥N, N-ジメチルホルムアミド0.2mlを加えて、30分攪拌して酸アジドとし、このN, N-ジメチルホルムアミド溶液をポリ-L-リジン臭化水素酸塩(分子量11,700) (59) 117mg (1.0マイクロモル) を0.08M 四ホウ酸ナトリウム(Na<sub>2</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub>)、0.35M 炭酸水素カリウム(KHCO<sub>3</sub>) 10mlに溶かした溶液中へ滴下し、参考例39に記載した操作と同様に処理し、無色固体として128.7mgの複合体 (68i)を得た。糖含量及び3-(4-ヒドロキシフェニル) プロパンイル基の導入数を表1に示した。また化合物の物理恒数を表2に示した。

【0090】参考例47 ポリ-N(ε)-[4-[2-(2-[2-アセタミド-2-デオキシ-4-O-( $\beta$ -D-ガラクトビラノシリ)オキシ]エトキシ)エトキシ]プロパンイル]-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル) プロパンイル]-L-リジン臭化水素酸塩 (68j)

2-[2-(3-メトキカルボニルプロビルオキシ)エトキシ]エチル-4-O-( $\beta$ -D-ガラクトビラノシリ) -2-アセタミド-2-デオキシ- $\beta$ -D-グルコビラノシド (43)を、ヒドラジンモノヒドロアートで処理して得た2-[2-(3-ヒドラジノカルボニルプロビルオキシ)エトキシ]エテル-4-O-( $\beta$ -D-ガラクトビラノシリ) -2-アセタミド-2-デオキシ- $\beta$ -D-グルコビラノシドを参考例39に記載した操作に従って酸アジドに変換し、これと3-(4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル (62)をそれぞれポリ-L-リジン臭化水素酸塩(平均分子量11,700) (59)と結合させた。参考例39に従い、後処理して、無色固体として95mgの複合体 (68j)を得た。糖含量はフェノール-硫酸法により測定した。その結果、ポリ-L-リジン1モル当たり7モルの糖鎖が導入されたことが判明した。糖含量及び3-(4-ヒドロキシフェニル) プロパンイル基の導入数を表1に示した。また化合物の物理恒数を表2に示した。

【0091】参考例48 ポリ-N(ε)-[8-(2-アセタミド-2-デオキシ-6-O-( $\beta$ -L-フコ

50

72

ビラノシリ) - $\beta$ -D-グルコビラノシリオキシ]ノノイル]-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル) プロパンイル]-L-リジン臭化水素酸塩 (68k)

S-(メトキカルボニル) オクチル-2-アセタミド-2-デオキシ-6-O-( $\beta$ -L-フコビラノシリ) - $\beta$ -D-グルコビラノシド (49)を参考例39に記載した操作に従って酸アジドに変換し、これと3-(4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル (62)をそれぞれポリ-L-リジン臭化水素酸塩(平均分子量11,700) (59)と結合させた。参考例39に従い、後処理をして、無色固体として46mgの複合体 (68k)を得た。糖含量はフェノール-硫酸法により測定した。その結果、ポリ-L-リジン1モル当たり1.2モルの糖鎖が導入されたことが判明した。糖含量及び3-(4-ヒドロキシフェニル) プロパンイル基の導入数を表1に示した。また化合物の物理恒数を表2に示した。

【0092】参考例49 ポリ-N(ε)-[8-( $\beta$ -D-マンノビラノシリオキシ)ノノイル]-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル) プロパンイル]-L-リジン臭化水素酸塩 (69a)

実施例26に記載した方法にしたがって、8-(ヒドラジノカルボニル) オクチル- $\beta$ -D-マンノビラノシド 145mg (0.414ミリモル)を乾燥N, N-ジメチルホルムアミド3mlに溶解し、窒素気流下、4N 塩酸-ジオキサン溶液0.6mlを加え、-20°Cに冷却下、亜硝酸t-ブチル90mgの乾燥N, N-ジメチルホルムアミド0.6ml溶液を加えて、30分攪拌して酸アジドとした。この溶液をポリ-L-リジン臭化水素酸塩(分子量21,700) (60) 150mg (6.91マイクロモル)を0.08M 四ホウ酸ナトリウム(Na<sub>2</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub>) 0.35M 炭酸水素カリウム(KHCO<sub>3</sub>) 10mlに溶かした溶液中へ4~5°Cにて滴下した。さらに3-(4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル (62) 9mg (34.2マイクロモル)の乾燥N, N-ジメチルホルムアミド0.5ml溶液を滴下した後、4°Cのチャンバー中で1~8時間攪拌し反応させた。溶液に臭化水素酸を加えることにより

pHを0.7とし、スペクトラ/ポア3(分子量カットオフ=約3,500)の透析膜を用いて純水に対して4°Cで30時間透析し、得られた透析内液を取り出し凍結乾燥して、無色固体として220.7mgの複合体 (69a)を得た。糖含量はフェノール-硫酸法により測定した。その結果、ポリ-L-リジン1モル当たり4.3モルの糖鎖が導入されたことが判明した。糖含量及び3-(4-ヒドロキシフェニル) プロパンイル基の導入数を表3に示した。また化合物の物理恒数を表2に示した。

【0093】

【表3】

化合物番号	選択標準	導入量 p数(モル比)	3-(4-ヒドロキシフェニル) プロパンイル基	
			導入量	r数(モル比)
69a	a	43		4
69b	b	43		6
69c	c	43		4
69d	d	25		2
69e	e	43		6
69f	f	23		3
69g	g	30		3
69h	h	29		3
69i	i	53		7
69j	j	13		2
69l	l	13		3
69m	m	31		4

【0094】参考例50 ポリ-N(ε)-[8-(β-D-ガラクトピラノシリオキシ)ノナノイル]-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパンイル]-L-リジン臭化水素酸塩(69b)

参考例49の場合と同様に8-(ヒドラジノカルボニル)オクチル-β-D-ガラクトピラノシドを酸アジドに変換し、これと3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(62)をそれぞれポリ-L-リジン臭化水素酸塩(平均分子量21,700)(60)と結合させて、複合体(69b)を得た。糖含量及3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパンイル基の導入数を表3に示した。また化合物の物理恒数を表2に示した。

【0095】参考例51 ポリ-N(ε)-[8-(2-アセタミド-2-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシリオキシ)ノナノイル]-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパンイル]-L-リジン臭化水素酸塩(69c)

参考例41の場合と同様に、8-(ヒドラジノカルボニル)オクチル-2-デオキシ-2-アセタミド-β-D-ガラクトピラノシドを酸アジドに変換し、これと3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(62)をそれぞれポリ-L-リジン臭化水素酸塩(平均分子量21,700)(60)と結合させて、複合体(69c)を得た。糖含量及び3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパンイル基の導入数を表3に示した。また化合物の物理恒数を表2に示した。

【0096】参考例52 ポリ-N(ε)-[4-[2-(2-(2-アセタミド-2-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシリオキシ)ニトキシ)エトキシ]ブタノイル]-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)

プロパンイル]-L-リジン臭化水素酸塩(69d)  
参考例42の場合と同様に、2-[2-(3-ヒドラジノカルボニルプロピルオキシ)ニトキシ]エチル-2-アセタミド-2-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシドを酸アジドに変換し、これと3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(62)をそれぞれポリ-L-リジン臭化水素酸塩(平均分子量21,700)(60)と結合させて、複合体(69d)を得た。糖含量及び3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパンイル基の導入数を表3に示した。また化合物の物理恒数を表2に示した。

【0097】参考例53 ポリ-N(ε)-[8-(β-L-フコピラノシリオキシ)ノナノイル]-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパンイル]-L-リジン臭化水素酸塩(69e)

参考例43の場合と同様に、8-(ヒドラジノカルボニル)オクチル-β-L-フコピラノシドを酸アジドに変換し、これをポリ-L-リジン臭化水素酸塩(平均分子量21,700)(60)と結合させ、さらに3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(62)と反応させて、複合体(69e)を得た。糖含量及び3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパンイル基の導入数を表3に示した。また化合物の物理恒数を表2に示した。

【0098】参考例54 ポリ-N(ε)-[6-(2-アセタミド-2-デオキシ-α-D-マンノピラノシリオキシ)ヘプタノイル]-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパンイル]-L-リジン臭化水素酸塩(69f)  
8-(メトキシカルボニル)ヘキシル-2-アセタミド-2-デオキシ-α-D-マンノピラノシド(35)を、ヒドラジンモノヒドаратと反応させて得た6-

(ヒドラジノカルボニル) ヘキシル-2-アセタミド-2-デオキシ- $\alpha$ -D-マンノピラノシドを参考例39に記載した方法によりポリ-L-リジン臭化水素酸塩(平均分子量21,700)(60)と結合させ、さらに3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(62)と反応させて、複合体(69f)を得た。糖含量を求めるため、一部を4N塩酸と90~100°Cで6時間加熱攪拌した。得られた加水分解生成物をエルソン-モーゲン法で比色定量すると、6-(2-アセタミド-2-デオキシ- $\alpha$ -D-マンノピラノシルオキシ)ヘプタノイル基は、ポリ-L-リジン1モル当たり28モル導入されていることが判明した。また3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル基の導入数を表3に示した。また化合物の物理恒数を表2に示した。

【0099】参考例55 ポリ-N(ε)-[8-(2-アセタミド-2-デオキシ- $\alpha$ -D-マンノピラノシルオキシ)ノナノイル]-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-L-リジン臭化水素酸塩(69g)

8-(メトキシカルボニル)オクチル-2-アセタミド-2-デオキシ- $\alpha$ -D-マンノピラノシド(39)を、ヒドラジンモノヒドロートと反応させて得た8-(ヒドラジノカルボニル)オクチル-2-アセタミド-2-デオキシ- $\alpha$ -D-マンノピラノシドを参考例39に記載した方法により、ポリ-L-リジン臭化水素酸塩(平均分子量21,700)(60)と結合させ、さらに3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(62)と反応させて、複合体(69g)を得た。糖含量及び3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル基の導入数を表3に示した。また化合物の物理恒数を表2に示した。

【0100】参考例56 ポリ-N(ε)-[8-( $\beta$ -D-キシロピラノシルオキシ)ノテノイル]-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-L-リジン臭化水素酸塩(69h)

参考例39に記載された操作と同様、8-(メトキシカルボニル)オクチル- $\beta$ -D-キシロピラノシド(30)を、ヒドラジンモノヒドロートで処理して得た8-(ヒドラジノカルボニル)オクチル- $\beta$ -D-キシロピラノシドを酸アジドに変換し、ポリ-L-リジン臭化水素酸塩(平均分子量21,700)(60)と結合させ、さらに3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(62)と反応させた。参考例39に記載された操作に従い、後処理して、無色固体として複合体(69h)を得た。糖含量はフェノールー硫酸法により測定した。その結果、ポリ-L-リジン1モル当たり8-( $\beta$ -D-キシロピラノシルオキシ)ノテノイル基が29モル導入されていることが判明した。糖含量及び3-(4-ヒドロキシフェニル)ブ

ロパノイル基の導入数を表3に示した。また化合物の物理恒数を表2に示した。

【0101】参考例57 ポリ-N(ε)-[8-[4-(1- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ]ノナノイル]-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-L-リジン臭化水素酸塩(69i)

参考例46に記載した反応操作と同様にして、8-(ヒドラジノカルボニル)オクチル-4-(1- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)- $\beta$ -D-グルコピラノシドから得た酸アジドをポリ-L-リジン臭化水素酸塩(平均分子量21,700)(60)と反応させ、さらに3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(62)と反応させた。参考例39に記載された方法により後処理を行い、無色固体として複合体(69i)を得た。糖含量はフェノールー硫酸法により測定した。その結果、ポリ-L-リジン1モル当たり糖鎖が53モル導入されていることが判明した。糖含量及び3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル基の導入数を表3に示した。また化合物の物理恒数を表2に示した。

【0102】参考例58 ポリ-N(ε)-[4-[2-(2-アセタミド-2-デオキシ-4-O-( $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ]エトキシ]エトキシ]ブタノイル]-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-L-リジン臭化水素酸塩(69j)

化合物(43)をヒドラジンモノヒドロートで処理して得た2-[2-(3-(ヒドラジノカルボニル)プロピルオキシ)エトキシ]エチル-4-O-( $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-2-アセタミド-2-デオキシ- $\beta$ -D-グルコピラノシドを参考例39に記載した操作にしたがって酸アジドに変換し、ポリ-L-リジン臭化水素酸塩(平均分子量21,700)(60)と結合させ、さらに3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(62)と反応させた。参考例39に従い、後処理をして無色固体として75mgの複合体(69j)を得た。糖含量はフェノールー硫酸法により測定した。その結果、ポリ-L-リジン1モル当たり13モルの糖鎖が導入されたことが判明した。糖含量及び3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル基の導入数を表3に示した。また化合物の物理恒数を表2に示した。

【0103】参考例59 ポリ-N(ε)-[8-[6-O-( $\alpha$ -D-マンノピラノシル)- $\alpha$ -D-マンノピラノシルオキシ]ノナノイル]-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-L-リジン臭化水素酸塩(69l)

8-(メトキシカルボニル)オクチル-[6-O-( $\alpha$ -D-マンノピラノシル)- $\alpha$ -D-マンノピラノシド

(57) を、参考例39に記載した操作にしたがって酸アジドに変換し、ポリ-L-リジン臭化水素酸塩（平均分子量21,700）(60)と結合させ、さらに3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(62)と反応させた。参考例39に従い、後処理をして無色固体として9.5mgの複合体(691)を得た。糖含量はフェノールー硫酸法により測定した。その結果、ポリ-L-リジン1モル当たり13モルの糖鎖が導入されたことが判明した。糖含量及び3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル基の導入数を表3に示した。また化合物の物理恒数を表2に示した。

【0104】参考例60 ポリ-N(ε)-[8-[3,6-ジ-O-(α-D-マンノピラノシリ)-α-D-マンノピラノシリオキシ]ノナノイル]-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-L-リジン臭化水素酸塩(69m)  
8-(メトキシカルボニル)オクチル-3,6-ジ-O-(α-D-マンノピラノシリ)-α-D-マンノピラノシリド(58)を、ヒドラジンモノヒドロアートで処理して得た8-ヒドラジノカルボニルオクチル-3,6-ジ-O-(α-D-マンノピラノシリ)-α-D-マンノピラノシリドを酸アジドに変換し、これと3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(62)をポリ-L-リジン臭化水素酸塩（平均分子量21,700）(60)と反応させた。参考例39にしたがって後処理を行い、複合体(69m)を得た。糖含量はフェノールー硫酸法により測定した。その結果、ポリ-L-リジン1モル当たり31モルの糖鎖が導入されたことが判明した。糖含量及び3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル基の導入数を表3に示した。また化合物の物理恒数を表2に示した。

【0105】参考例61 ポリ-N(ε)-[8-(β-D-マンノピラノシリオキシ)ノナノイル]-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-L-リジン臭化水素酸塩(70a)

実施例39に記載した方法にしたがって、8-(ヒドラジノカルボニル)オクチル-β-D-マンノピラノシリド18.0mg(0.514ミリモル)を、乾燥N,N-ジメチルホルムアミド中で酸アジドに変換し、この溶液をポリ-L-リジン臭化水素酸塩（分子量59,000）(61)30.0mg(5.08マイクロモル)を0.08M四ホウ酸ナトリウム(Na<sub>2</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub>)、0.35M炭酸水素カリウム(KHCO<sub>3</sub>)20mlに溶かした溶液に加えた。次に3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(62)1.2mg(4.56マイクロモル)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド0.5ml溶液を滴下した後、4℃のチャンバー中で18時間攪拌して反応させた。反応液を濃臭化水素酸にてpHを1.0~2.5とし、スペクトラ/ポア3(分子量カットオフ=約3,500)の透析膜を用いて純水に対して4℃で30時間透析した。得られた透析内液を取り出して凍結乾燥して、無色固体として391.9mgの複合体(70a)を得た。糖含量をフェノールー硫酸法で比色定量すると、ポリ-L-リジン1モル当たり100モルの8-(β-D-マンノピラノシリオキシ)ノナノイル基が導入されたことが判明した。また3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル基含量を吸光度(276nm)で定量すると、9モル導入されていることが判明した。糖含量及び3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル基の導入数を表4に示した。また化合物の物理恒数を表5に示した。

## 【0106】

【表4】

化合物番号	糖鎖構造	糖鎖導入量 ε数(モル比)	3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル 導入量 ε <sub>2</sub> 数(モル比)	
			導入量	ε <sub>2</sub> 数(モル比)
70a	a	100	9	
70b	b	93	20	
70c	c	37	8	
70d	d	77	7	
70e	e	92	13	
70f	f	45	10	
70g	g	53	7	
70h	h	77	7	
70i	i	25	8	
70l	l	12	13	

化合物番号	純度構造	比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> (H <sub>2</sub> O)	赤外線吸収スペクトル
			IR(KBr): ν <sub>max</sub> cm <sup>-1</sup>
70a	a	-55.6° (c 0.54)	3470, 3300, 1650, 1546
70b	b	-47.0° (c 0.54)	3440, 1650, 1540, 1070
70c	c	-52.5° (c 0.53)	3373, 3100, 1652, 1546, 1070
70d	d	-41.0° (c 0.41)	3396, 1651, 1547, 1113, 1070
70e	e	-64.1° (c 0.44)	3360, 1650, 1540, 1070
70f	f	-42.2° (c 0.43)	3373, 1653, 1541, 1128, 1065
70g	g	-43.3° (c 0.30)	3425, 1653, 1543, 1125, 1063
70h	h	-48.6° (c 0.68)	3350, 1630, 1540, 1050
70i	i	-56.3° (c 0.54)	3300, 3050, 1650, 1540, 1070
70j	j	-8.2° (c 0.50)	3420, 1653, 1549, 1396, 1022

【0108】参考例62 ポリ-N(ε)-[8-(β-D-ガラクトピラノシルオキシ)ノナノイル]-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-L-リジン臭化水素酸塩(70b)

参考例49の場合と同様に8-(ヒドラジノカルボニル)オクチル-β-D-ガラクトピラノシドから得た酸アジドと、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(62)を、ポリ-L-リジン臭化水素酸塩(平均分子量59,000)(61)と反応させて、複合体(70b)を得た。

糖含量及び3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル基の導入数を表4に示した。また化合物の物理恒数を表5に示した。

【0109】参考例63 ポリ-N(ε)-[8-(2-アセタミド-2-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシルオキシ)ノナノイル]-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-L-リジン臭化水素酸塩(70c)

参考例41の場合と同様に、8-(ヒドラジノカルボニル)オクチル-2-デオキシ-2-アセタミド-β-D-ガラクトピラノシドを酸アジドに変換し、これと3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(62)をそれぞれポリ-L-リジン臭化水素酸塩(平均分子量59,000)(60)と結合させて、複合体(70c)を得た。糖含量及び3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル基の導入数を表4に示した。また化合物の物理恒数を表5に示した。

【0110】参考例64 ポリ-N(ε)-[4-[2-(2-(2-アセタミド-2-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシルオキシ)エトキシ]エトキシ]ブタノイル]-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-L-リジン臭化水素酸塩(70d)

参考例42の場合と同様に、2-[2-(3-ヒドラジノカルボニルプロピルオキシ)エトキシ]エチル-2-アセタミド-2-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシドから得た酸アジドと、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(62)を、ポリ-L-リジン臭化水素酸塩(平均分子量59,000)(61)と反応させて、複合体(70d)を得た。糖含量及び3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル基の導入数を表4に示した。また化合物の物理恒数を表5に示した。

【0111】参考例65 ポリ-N(ε)-[8-(β-L-フコピラノシルオキシ)ノナノイル]-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-L-リジン臭化水素酸塩(70e)

参考例30の場合と同様に、8-(ヒドラジノカルボニル)オクチル-β-L-フコピラノシドを酸アジドに変換し、これをポリ-L-リジン臭化水素酸塩(平均分子量59,000)(61)と結合させ、さらに3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(62)と反応させて、複合体(70e)を得た。糖含量及び3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル基の導入数を表4に示した。また化合物の物理恒数を表5に示した。

【0112】参考例66 ポリ-N(ε)-[6-(2-アセタミド-2-デオキシ-α-D-マンノピラノシルオキシ)ヘプタノイル]-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-L-リジン臭化水素酸塩(70f)

6-(メトキシカルボニル)ヘキシル-2-アセタミド-2-デオキシ-α-D-マンノピラノシド(35)を、ヒドラジンモノヒドロートと反応させて得た6-(ヒドラジノカルボニル)ヘキシル-2-アセタミド-2-デオキシ-α-D-マンノピラノシドを、参考例39に記

31

載した方法によりポリ-L-リジン臭化水素酸塩（平均分子量59,000）(61)と結合させ、さらに3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(62)と反応させて、複合体(70f)を得た。糖含量を求めるため、一部を4N塩酸と90~100°Cで6時間加熱攪拌した。得られた加水分解生成物をエルソン-モーガン法で比色定量すると、6-(2-アセタミド-2-デオキシ- $\alpha$ -D-マンノピラノシルオキシ)ヘプタノイル基はポリ-L-リジン1モル当たり45モル導入されていることが判明した。糖含量と3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル基の導入数を表4に示した。また化合物の物理恒数を表5に示した。

【0113】参考例67 ポリ-N(ε)-[8-(2-アセタミド-2-デオキシ- $\alpha$ -D-マンノピラノシルオキシ)ノナノイル]-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-L-リジン臭化水素酸塩(70g)

参考例55の場合と同様にして、8-(メトキシカルボニル)オクチル-2-アセタミド-2-デオキシ- $\alpha$ -D-マンノピラノシド(39)を、ヒドラジンモノヒドロアートと反応させて得た8-(ヒドラジノカルボニル)オクチル-2-アセタミド-2-デオキシ- $\alpha$ -D-マンノピラノシドを参考例39に記載した方法によりポリ-L-リジン臭化水素酸塩（平均分子量21,700）(60)と結合させ、さらに3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(62)と反応させて、複合体(70g)を得た。糖含量及び3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル基の導入数を表4に示した。また化合物の物理恒数を表5に示した。

【0114】参考例68 ポリ-N(ε)-[8-( $\beta$ -D-キシロピラノシルオキシ)ノナノイル]-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-L-リジン臭化水素酸塩(70h)

参考例39に記載された操作と同様、8-(メトキシカルボニル)オクチル- $\beta$ -D-キシロピラノシド(30)を、ヒドラジンモノヒドロアートで処理して得た8-(ヒドラジノカルボニル)オクチル- $\beta$ -D-キシロピラノシドを酸アジドに変換し、ポリ-L-リジン臭化水素酸塩（平均分子量59,000）(61)と結合させ、さらに3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(62)と反応させた。参考例39に記載された操作に従い、後処理をして、無色固体として複合体(70h)を得た。糖含量はフェノール-硫酸法により測定した。その結果、ポリ-L-リジン1モル当たり8-( $\beta$ -D-キシロピラノシルオキシ)ノナノイル基が77モル導入されていることが判明した。糖含量及び3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル基の導入数を表4に示した。また化

32

合物の物理恒数を表5に示した。

【0115】参考例69 ポリ-N(ε)-[8-[4-(1- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ]ノナノイル]-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-L-リジン臭化水素酸塩(70i)

参考例46に記載した反応操作と同様にして、8-(ヒドラジノカルボニル)オクチル-4-(1- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)- $\beta$ -D-グルコピラノシドから得た酸アジドを、ポリ-L-リジン臭化水素酸塩（平均分子量59,000）(61)と反応させ、さらに3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(62)と反応させた。参考例39に記載された方法により後処理を行い、無色固体として複合体(70i)を得た。糖含量はフェノール-硫酸法により測定した。その結果、ポリ-L-リジン1モル当たり糖鎖が25モル導入されていることが判明した。糖含量及び3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル基の導入数を表4に示した。また化合物の物理恒数を表5に示した。

【0116】参考例70 ポリ-N(ε)-[8-[6-O-( $\alpha$ -D-マンノピラノシル)- $\alpha$ -D-マンノピラノシルオキシ]ノナノイル]-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-L-リジン臭化水素酸塩(70j)

8-(メトキシカルボニル)オクチル-6-O-( $\alpha$ -D-マンノピラノシル)- $\alpha$ -D-マンノピラノシド(57)を参考例39に記載した操作にしたがって酸アジドに変換し、ポリ-L-リジン臭化水素酸塩（平均分子量59,000）(61)と結合させ、さらに3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(62)と反応させた。参考例39に従い、後処理をして、無色固体として95mgの複合体(70j)を得た。糖含量はフェノール-硫酸法により測定した。その結果、ポリ-L-リジン1モル当たり12モルの糖鎖が導入されたことが判明した。糖含量及び3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル基の導入数を表4に示した。また化合物の物理恒数を表5に示した。

【0117】実施例1 ポリ-N(ε)-[8-( $\beta$ -D-マンノピラノシルオキシ)ノナノイル]-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-N(ε)-[(2-メトキシニトロ)アセチル]-L-リジン(71z)

8-(ヒドラジノカルボニル)オクチル- $\beta$ -D-マンノピラノシド4.8mg(0.128ミリモル)を乾燥N,N-ジメチルホルムアミド1mlに溶解し、窒素気流下に4N塩酸ジオキサン溶液0.15mlを加え、-20°Cに冷却した。この溶液に亜硝酸t-ブチル2.8mgの乾燥N,N-ジメチルホルムアミド0.2ml溶液を加え

83

て30分攪拌し、薄層クロマトグラフィーにて原料が消費されたことを確かめた後、スルファミン酸14mgの乾燥N, N-ジメチルホルムアミド0.2ml溶液を加えて反応させた。ポリーエーリジン臭化水素酸塩(分子量11,700)(59)75mg(6.41マイクロモル)を0.08M四ホウ酸ナトリウム(Na<sub>2</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub>)、0.35M炭酸水素カリウム(KHCO<sub>3</sub>)10mlに溶解させ、4~5°Cにて先の酸アジドのN, N-ジメチルホルムアミド溶液を滴下した。次に3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル8.4mg(32マイクロモル)の乾燥N, N-ジメチルホルムアミド0.2ml溶液を滴下した後、4°Cのチャンバー中で18時間攪拌して反応させた。続いて2-メトキシエトキシ酢酸(10)180mgの乾燥N, N-ジメチルホルムアミド1ml溶液に、N-ヒドロキシコハク酸イミド161.4mgを加えて攪拌して得た透明溶液に、1-エチル-3-(ジメチルアミノ)プロピルカルボジイミド塩酸塩(EDCHC1)295mg及び乾燥N, N-ジメチルホルムアミド2mlの溶液を加えて2-メトキシエトキシ酢酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(63)とし、この溶液をポリーエーリジンの水溶液に加えて攪拌反応させた。これを2回繰り

84

返して反応を終了し、スペクトラ/ポア3(分子量カットオフ=約3,500)の透析膜を用いて純水に対して4°Cで30時間透析し、得られた透析内液を取り出して凍結乾燥して、無色固体として12.0mgの複合体を得た。更にこれをセファデックスG100のカラム(20mmφ×50cm)を用い0.1M食塩水で溶出させるゲル通過カラムクロマトグラフィーで精製した。溶出させた各分画を高速液体クロマトグラフィー $\times$ カラム: 東ソー、TSK Gel G3, 000 PW<sub>r</sub>, 溶出液: 0.1M食塩水, 溶出速度: 0.4ml/min, 検出器: UV(280nm)>にてモニターすることにより、目的物の分画を集めて再び純水に対して4°Cで30時間透析した。続いて凍結乾燥して、無色固体として複合体(71a)95.7mgを得た。複合体の残存アミノ基数はフルオレスカミン法[P. Bohlen, S. Stein, W. Dairman and S. Udenfriend, Arch. Biochem. Biophys., 155, 213-220(1973)]により、390nmにて励起させ、475nmでの螢光強度を測定することにより決定した。化合物の残存アミノ基数、(2-メトキシエトキシ)アセテル基の導入数を表6に示した。また物理恒数を表7に示した。

【0118】

【表6】

化合物番号	構造	未置換アミノ基 r <sub>1</sub>	[2-メトキシエトキシ]アセチル基 導入量 g 数(モル比)
71a	a	1	40
71b	b	4	23
71c	c	2	30
71d	e	8	20
71g	g	0	31
71h	h	9	37
71i	i	9	23
71k	k	0	39
72a	a	29	28
72b	b	17	38
72c	c	6	53
72e	e	2	55
72g	g	0	71
72h	h	10	62
72i	i	5	39
72m	m	4	65
73a	a	106	67
73b	b	45	129
73c	c	22	215
73e	e	4	173
73g	g	2	220
73h	h	15	183
73i	i		

[0119]

【表7】

化合物番号	構造	比旋光度 [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>25</sup> (H <sub>2</sub> O)	赤外線吸収スペクトル
			IR(KBr): $\nu_{\text{max}}$ cm <sup>-1</sup>
71a	a	-27.7° (c 0.52)	3300, 1650, 1540
71b	b	-18.2° (c 0.52)	3300, 1650, 1540
71c	c	-10.7° (c 0.41)	3300, 1650, 1545, 1110, 1080
71e	e	-5.1° (c 0.77)	3300, 2930, 1650, 1550, 1100
71g	g	+0.9° (c 0.45)	3400, 1655, 1545, 1155, 1080
71h	h	-5.3° (c 0.57)	3355, 1655, 1545, 1100
71i	i	-21.8° (c 0.27)	3350, 1655, 1540, 1100, 1040
71k	k	-9.4° (c 0.51)	3300, 1650, 1550, 1080
72a	a	-23.0° (c 0.50)	3300, 1650, 1545
72b	b	-9.6° (c 0.25)	3400, 3300, 1655, 1545, 1080
72c	c	-5.8° (c 0.52)	3460, 3300, 1650, 1545, 1080
72e	e	-5.1° (c 0.54)	3360, 1650, 1540, 1070
72g	g	+6.9° (c 0.44)	3304, 1655, 1517, 1130, 1074
72h	h	-7.3° (c 0.55)	3400, 1655, 1545, 1136, 1065
72i	i	-5.9° (c 0.56)	3300, 1650, 1545, 1080, 1050
72m	m	+30.5° (c 0.43)	3350, 1655, 1545, 1136, 1065
73a	a	-17.7° (c 0.48)	3420, 1650, 1545, 1140, 1090
73b	b	-10.4° (c 0.55)	3300, 1660, 1545, 1140, 1090
73c	c	-6.9° (c 0.48)	3300, 1650, 1540, 1140, 1050
73e	e	-6.1° (c 0.64)	3300, 2930, 1650, 1550, 1100
73g	g	-2.8° (c 0.29)	3377, 1658, 1547, 1113
73h	h	+66.4° (c 0.48)	3300, 1650, 1550, 1080, 1050

【0120】実施例2 ポリ-N(ε)-[8-(β-D-ガラクトピラノシルオキシ)ノナノイル]-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-N(ε)-[(2-メトキシエトキシ)アセチル]-L-リジン(71b)。

8-(ヒドラジノカルボニル)オクテル-β-D-ガラクトピラノシド4.5mg(0.128ミリモル)を乾燥N,N-ジメチルホルムアミド1mlに溶解し、窒素気流下、4N塩酸ジオキサン溶液0.15mlを加え、-20°Cに冷却した。この溶液に亜硝酸t-ブチル2.8mgの乾燥N,N-ジメチルホルムアミド0.2ml溶液を加えて、30分攪拌して酸アジドとし、その後実施例1に記載した反応操作と同様にして反応させた。さらに残存アミノ基は2-メトキシエトキシ酢酸(10)280mg、N-ヒドロキシコハク酸イミド240mg、及び1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド412mgから得た、2-メトキシエトキシ酢酸N-ヒドロキシコハク酸イミドニステル(63)のテトラヒドロフラン溶液を加えて18時間反応させた。反応終了後、スペクトラ/ポア(分子量カットオフ=約3,500)の透析膜を用いて透析

し、得られた透析液を凍結乾燥し、無色固体として1.33mgの複合体(71b)を得た。化合物の残存アミノ基数、(2-メトキシエトキシ)アセチル基の導入数を表6に示した。また物理恒数を表7に示した。

【0121】実施例3 ポリ-N(ε)-[8-(2-アセタミド-2-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシルオキシ)ノナノイル]-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-N(ε)-[(2-メトキシエトキシ)アセチル]-L-リジン(71c)複合体(68c)50mgの水2ml溶液に、2-メトキシエトキシ酢酸N-ヒドロキシコハク酸イミドニステル(63)270mgのテトラヒドロフラン1ml溶液と0.08M四ホウ酸ナトリウム(Na<sub>4</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub>)及び0.35M炭酸水素カリウム(KHCO<sub>3</sub>)8ml溶液とを交互に加え室温にて18時間攪拌した。実施例1の場合と同様の後処理を行い、複合体(71c)を49.3mg得た。化合物の残存アミノ基数、(2-メトキシエトキシ)アセチル基の導入数を表6に示した。また物理恒数を表7に示した。

20・【0122】実施例4 ポリ-N(ε)-[8-(β-

L-フコビラノシルオキシ) ノナイノル] - [3 - (4-ヒドロキシフェニル) プロパノイル] - N (ε) - [ (2-メトキシエトキシ) アセチル] - L-リジン (71e)

実施例1に従い複合体(68e)を、2-メトキシエトキシ酢酸N-ヒドロキシハク酸イミドエステル(63)と反応させて、複合体(71e)を得た。化合物の残存アミノ基数、(2-メトキシエトキシ)アセチル基の導入数を表6に示した。また物理恒数を表7に示した。

【0123】実施例5 ポリ-N (ε) - [8 - (2-アセタミド-2-デオキシ-α-D-マンノピラノシルオキシ) ノナノイル] - N (ε) - [3 - (4-ヒドロキシフェニル) プロパノイル] - N (ε) - [ (2-メトキシエトキシ) アセチル] - L-リジン (71g)

実施例1に従い複合体(68g)を、2-メトキシエトキシ酢酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(63)と反応させて、複合体(71g)を得た。化合物の残存アミノ基数、(2-メトキシエトキシ)アセチル基の導入数を表6に示した。また物理恒数を表7に示した。

【0124】実施例6 ポリ-N (ε) - [8 - (β-D-キシロピラノシルオキシ) ノナノイル] - N (ε) - [3 - (4-ヒドロキシフェニル) プロパノイル] - N (ε) - [ (2-メトキシエトキシ) アセチル] - L-リジン (71h)

実施例1に従い複合体(68h)を2-メトキシエトキシ酢酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(63)と反応させて、複合体(71h)を得た。化合物の残存アミノ基数、(2-メトキシエトキシ)アセチル基の導入数を表6に示した。また物理恒数を表7に示した。

【0125】実施例7 ポリ-N (ε) - [8 - [4 - (1-β-D-ガラクトピラノシル) - β-D-グルコピラノシルオキシ] ノナノイル] - N (ε) - [3 - (4-ヒドロキシフェニル) プロパノイル] - N (ε) - [ (2-メトキシエトキシ) アセチル] - L-リジン (71i)

実施例1に従い複合体(68i)を2-メトキシエトキシ酢酸N-ヒドロキシコハク酸イミドニステル(63)と反応させて、複合体(71i)を得た。化合物の残存アミノ基数、(2-メトキシエトキシ)アセチル基の導入数を表6に示した。また物理恒数を表7に示した。

【0126】実施例8 ポリ-N (ε) - [8 - [3, 6-ジ-O-(α-D-マンノピラノシル) - α-D-マンノピラノシルオキシ] ノナノイル] - N (ε) - [3 - (4-ヒドロキシフェニル) プロパノイル] - N (ε) - [ (2-メトキシエトキシ) アセチル] - L-リジン (71m)

実施例1に従い複合体(68m)を2-メトキシエトキシ酢酸N-ヒドロキシコハク酸イミドニステル(63)

とを反応させて、複合体(71m)を得た。化合物の残存アミノ基数、(2-メトキシエトキシ)アセチル基の導入数を表6に示した。また物理恒数を表7に示した。

【0127】実施例9 ポリ-N (ε) - [8 - (2-アセタミド-2-デオキシ-6-O-(β-L-フコビラノシル) - β-D-グルコピラノシルオキシ) ノナノイル] - N (ε) - [3 - (4-ヒドロキシフェニル) プロパノイル] - N (ε) - [ (2-メトキシエトキシ) アセチル] - L-リジン (71k)

10 実施例1に従い複合体(68k)を2-メトキシエトキシ酢酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(63)とを反応させて、複合体(71k)を得た。化合物の残存アミノ基数、(2-メトキシエトキシ)アセチル基の導入数を表6に示した。また物理恒数を表7に示した。

【0128】実施例10 ポリ-N (ε) - [8 - (β-D-マンノピラノシルオキシ) ノナノイル] - N (ε) - [3 - (4-ヒドロキシフェニル) プロパノイル] - N (ε) - [ (2-メトキシエトキシ) アセチル] - L-リジン (72a)

20 2-メトキシエトキシ酢酸(1.0) 200mg (1.49ミリモル) 及びN-ヒドロキシコハク酸イミド60mg (0.52ミリモル) の乾燥テトラヒドロフラン2ml溶液に、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC) 300mgの乾燥テトラヒドロフラン1ml溶液を加えて、室温にて18時間攪拌反応させた。その後析出したジシクロヘキシル尿素を濾去して得た2-メトキシエトキシ酢酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(63)のテトラヒドロフラン溶液を、0.08M四ホウ酸ナトリウム(Na<sub>2</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub>)及び0.35M炭酸水素カリウム(KHCO<sub>3</sub>)8ml溶液とを交互に複合体(69a) 70mg (2.19マイクロモル)の純水2ml溶液に加え、4℃のチャンバー中で一晩攪拌した。これを2回繰り返した後、反応液の不溶物を遠心分離器で沈殿させ、さらに透析、凍結乾燥を経て粗製の複合体67.3mgを得た。実施例1の場合と同様に精製して、複合体(72a)を51.4mg得た。化合物の残存アミノ基数、(2-メトキシエトキシ)アセチル基の導入数を表6に示した。また物理恒数を表7に示した。

30 【0129】実施例11 ポリ-N (ε) - [8 - (β-D-ガラクトピラノシルオキシ) ノナノイル] - N (ε) - [3 - (4-ヒドロキシフェニル) プロパノイル] - N (ε) - [ (2-メトキシエトキシ) アセチル] - L-リジン (72b)

40 実施例10の場合と同様に、複合体(69b)と2-メトキシエトキシ酢酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(63)とを反応させて、複合体(72b)を得た。化合物の残存アミノ基数、(2-メトキシエトキシ)アセチル基の導入数を表6に示した。また物理恒数を表7に示した。

【0130】実施例12 ポリ-N (ε) - [8 - (2-

50 L-フコビラノシルオキシ) ノナイノル] - [3 - (4-

91

ー $\alpha$ -セタミド-2-デオキシ- $\beta$ -D-ガラクトピラノシルオキシ]ノナノイル]-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-N(ε)-[(2-メトキシエトキシ)アセチル]-L-リジン(72c)

実施例10の場合と同様に、複合体(69c)と2-メトキシエトキシ酢酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(63)とを反応させて、複合体(72c)を得た。化合物の残存アミノ基数、(2-メトキシエトキシ)アセチル基の導入数を表6に示した。また物理恒数を表7に示した。

【0131】実施例13 ポリ-N(ε)-[8-(β-L-フコピラノシルオキシ)ノナノイル]-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-N(ε)-[(2-メトキシエトキシ)アセチル]-L-リジン(72e)

実施例10の場合と同様に、複合体(69e)と2-メトキシエトキシ酢酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(63)とを反応させて、複合体(72e)を得た。化合物の残存アミノ基数、(2-メトキシエトキシ)アセチル基の導入数を表6に示した。また物理恒数を表7に示した。

【0132】実施例14 ポリ-N(ε)-[8-(2-アセタミド-2-デオキシ- $\alpha$ -D-マンノピラノシルオキシ)ノナノイル]-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-N(ε)-[(2-メトキシエトキシ)アセチル]-L-リジン(72g)

実施例10の場合と同様に、複合体(69g)と2-メトキシエトキシ酢酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(63)とを反応させて、複合体(72g)を得た。化合物の残存アミノ基数、(2-メトキシエトキシ)アセチル基の導入数を表6に示した。また物理恒数を表7に示した。

【0133】実施例15 ポリ-N(ε)-[8-(β-D-キシロピラノシルオキシ)ノナノイル]-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-N(ε)-[(2-メトキシエトキシ)アセチル]-L-リジン(72h)

実施例10の場合と同様に、複合体(69h)と2-メトキシエトキシ酢酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(63)とを反応させて、複合体(72h)を得た。化合物の残存アミノ基数、(2-メトキシエトキシ)アセチル基の導入数を表6に示した。また物理恒数を表7に示した。

【0134】実施例16 ポリ-N(ε)-[8-[4-(1- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ]ノナノイル]-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-N(ε)-[(2-メトキシエトキシ)アセチル]-L-リジン(72i)

92

実施例10の場合と同様に、複合体(69i)と2-メトキシエトキシ酢酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(63)とを反応させて、複合体(72i)を得た。化合物の残存アミノ基数、(2-メトキシエトキシ)アセチル基の導入数を表6に示した。また物理恒数を表7に示した。

【0135】実施例17 ポリ-N(ε)-[8-(β-D-マンノピラノシルオキシ)ノナノイル]-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-N(ε)-[(2-メトキシエトキシ)アセチル]-L-リジン(72z)

複合体(70a) 70mg(0.769マイクロモル)を2-メトキシエトキシ酢酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(63)と反応させた。実施例10の場合と同様にして、後処理して、56mg複合体(73a)を得た。化合物の残存アミノ基数、(2-メトキシエトキシ)アセチル基の導入数を表6に示した。また物理恒数を表7に示した。

【0136】実施例18 ポリ-N(ε)-[8-(β-D-ガラクトピラノシルオキシ)ノナノイル]-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-N(ε)-[(2-メトキシエトキシ)アセチル]-L-リジン(73b)

複合体(70b) 70mg(0.769マイクロモル)を2-メトキシエトキシ酢酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(63)と反応させた。実施例10の場合と同様にして、後処理して、35mg複合体(73a)を得た。化合物の残存アミノ基数、(2-メトキシエトキシ)アセチル基の導入数を表6に示した。また物理恒数を表7に示した。

【0137】実施例19 ポリ-N(ε)-[8-(2-アセタミド-2-デオキシ- $\beta$ -D-ガラクトピラノシルオキシ)ノナノイル]-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-N(ε)-[(2-メトキシエトキシ)アセチル]-L-リジン(73c)

複合体(70c) 50mgを2-メトキシエトキシ酢酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(63)と反応させた。実施例10の場合と同様にして、後処理して、57mg複合体(73c)を得た。化合物の残存アミノ基数、(2-メトキシエトキシ)アセチル基の導入数を表6に示した。また物理恒数を表7に示した。

【0138】実施例20 ポリ-N(ε)-[8-(β-L-フコピラノシルオキシ)ノナノイル]-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-N(ε)-[(2-メトキシエトキシ)アセチル]-L-リジン(73e)

複合体(70e)を2-メトキシエトキシ酢酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(63)と反応させた。

50 実施例10の場合と同様にして、後処理して、複合体

(73c)を得た。化合物の残存アミノ基数、(2-メトキシエトキシ)アセチル基の導入数を表6に示した。また物理恒数を表7に示した。

【0139】実施例21 ポリ- $\text{N}(\varepsilon)$ -[8-(2-アセタミド-2-デオキシ- $\alpha$ -D-マンノピラノシリオキシ)ノナノイル]-N( $\varepsilon$ )-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-N( $\varepsilon$ )-[(2-メトキシエトキシ)アセチル]-L-リジン(73g)複合体(70g)を2-メトキシエトキシ酢酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(63)と反応させた。

実施例10の場合と同様にして、後処理して、複合体(73g)を得た。化合物の残存アミノ基数、(2-メトキシエトキシ)アセチル基の導入数を表6に示した。また物理恒数を表7に示した。

【0140】実施例22 ポリ-N( $\varepsilon$ )-[8-( $\beta$ -D-キシロピラノシリオキシ)ノナノイル]-N( $\varepsilon$ )-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-N( $\varepsilon$ )-[(2-メトキシエトキシ)アセチル]-L-リジン(73h)

複合体(70h)を2-メトキシエトキシ酢酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(63)と反応させた。実施例10の場合と同様にして、後処理して、複合体(73h)を得た。化合物の残存アミノ基数、(2-メトキシエトキシ)アセチル基の導入数を表6に示した。また物理恒数を表7に示した。

【0141】参考例71 ポリ- $\varepsilon$ -[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]- $\varepsilon$ -[2-メトキシエトキシアセチル]-L-リジン(73)

ポリ-L-リジン臭化水素酸塩(平均分子量21,400)250mg(20.5マイクロモル)を、0.08M四ホウ酸ナトリウム(Na, B, O<sub>7</sub>)及び0.35M炭酸水素カリウム(KHCO<sub>3</sub>)溶液1.5mlに溶解し、4~5°Cにて3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオノ酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(62)1.5mg(57.0マイクロモル)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド0.2ml溶液を滴下した後、4°Cのチャンバー中で5時間攪拌した。2-メトキシエトキシ酢酸(10)750mg(5.4ミリモル)とN-ヒドロキシコハク酸イミド63.8mg(5.54ミリモル)を溶かした乾燥N,N-ジメチルホルムアミド2ml溶液に氷冷下、1,3-ジシクロヘキシカルボジイミド530mg(2.78ミリモル)の乾燥テトラヒドロフラン1.0ml溶液を加えた後、一晩室温にて攪拌して調製した2-メトキシエトキシ酢酸N-ヒドロキシコハク酸イミド活性エステル(63)の溶液を濾過した後、濾液を反応液に加えた。その後4°Cのチャンバー中で18時間攪拌した。反応液をスペクトラ/ポア1(分子量カットオフ=約6,000)の透析膜を用いて透析を行った。得られた透析内液を遠心分離器により不溶物を沈殿させた。上清をセファデックスG100のカラム(20mm×50

cm)を用い、0.1M食塩水で溶出させるゲル濾過カラムクロマトグラフィーで精製した。目的物の分画を集めて再び純水に対して4°Cで30時間透析を行った。透析内液を凍結乾燥させて得られた無色固体にもう一度2-メトキシエトキシ酢酸N-ヒドロキシコハク酸イミド活性ニステル(63)を反応させ、同じ後処理を行い、無色固体の複合体(78)を90mg得た。フルオレサミン法で求めた残存アミノ基数は6であった。また278nmの吸光度で求めた3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオノ酸の個数は6であった。

78 : [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -70.0° (c 0.12, H<sub>2</sub>O)

IR(KBr) : ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> : 3400, 2933, 1657, 1545

【0142】実施例23 ポリ- $\varepsilon$ -[8-( $\beta$ -D-ガラクトピラノシリオキシ)オクチルカルボニル]- $\varepsilon$ -[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-L-リジン臭化水素酸塩(79, 80)

(a) 8-(メトキシカルボニル)オクチル $\beta$ -D-ガラクトピラノシド(15)をヒドラジンモノヒドロアートで処理して得た8-(ヒドラジノカルボニル)オクチル $\beta$ -D-ガラクトピラノシド72mg(0.2ミリモル)を乾燥N,N-ジメチルホルムアミド2mlに溶解し、4N塩酸ジオキサン溶液を0.2ml加え、-20°Cに冷却した。この溶液に亜硝酸tert-ブチル0.0285mlを加えて、30分攪拌して酸アジドとし、このN,N-ジメチルホルムアミド溶液を、ポリ-L-リジン臭化水素酸塩(平均分子量21,400)150mg(6.9.マイクロモル)を0.08M四ホウ酸ナトリウム(Na, B, O<sub>7</sub>)及び0.35M炭酸水素カリウム(KHCO<sub>3</sub>)溶液1.5mlに溶かした溶液中へ滴下した。

30 次に3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオノ酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(62)8mgの乾燥N,N-ジメチルホルムアミド0.1ml溶液を滴下した後、4°Cのチャンバー中で17時間攪拌した。反応液をスペクトラ/ポア1(分子量カットオフ=約6,000)の透析膜を用いて透析を行った。透析内液を凍結乾燥させて無色固体の複合体(79)を得た。フェノール硫酸法で求めた1分子あたりのガラクトース数は2.4であった。

79 : [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -18.7° (c 0.25, H<sub>2</sub>O)

40 IR(KBr) : ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> : 3300, 3069, 2930, 2867, 1650,

1547

【0143】(b) 8-(メトキシカルボニル)オクチル $\beta$ -D-ガラクトピラノシド(15)をヒドラジンモノヒドロアートで処理して得た8-(ヒドラジノカルボニル)オクチル $\beta$ -D-ガラクトピラノシド3.6mg(0.1ミリモル)を乾燥N,N-ジメチルホルムアミド2mlに溶解し、4N塩酸ジオキサン溶液0.1mlを加え、-20°Cに冷却した。この溶液に亜硝酸tert-ブチル0.014mlを加えて、30分攪拌して酸アジドとし、このN,N-ジメチルホルムアミド溶液を、ポリ-

55

L-リジン臭化水素酸塩(平均分子量21,400)15.0mg(12.8マイクロモル)をC.08M四ホウ酸ナトリウム(Na<sub>2</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub>)及び0.35M炭酸水素カリウム(KHCO<sub>3</sub>)溶液1.5mlに溶かした溶液中へ滴下した。次に3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(62)8mgの乾燥N,N-ジメチルホルムアミド0.1ml溶液を滴下した後、4℃のチャンバー中で18時間攪拌した。反応液をスペクトラノボア1(分子量カットオフ=約6,000)の透析膜を用いて透析を行った。透析内液を凍結乾燥させて無色固体の複合体(80)を得た。フェノール硫酸法で求めた1分子あたりのガラクトース数は12であった。

80 :  $[\alpha]_{D}^{20} = -36.1^{\circ}$  (c 0.21, H<sub>2</sub>O)

IR(KBr) :  $\nu_{cm^{-1}}$  : 3296, 2937, 1650, 1545

【0144】実施例24 ポリ-ε-[8-(β-D-ガラクトビラノシリオキシ)オクチルカルボニル]-ε-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-N-ε-[2-メトキシエトキシ]アセチル]-L-リジン(81,82)

(a) 実施例23(a)で得たガラクトース含有ポリリジン(79)の水溶液2mlに、2-メトキシエトキシ酢酸(10)500mg、N-ヒドロキシコハク酸イミド42.5mg、及び1,3-ジシクロヘキシカルボジイミド76.0mgから得た2-メトキシエトキシ酢酸N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(63)のテトラヒドロフラン溶液及び0.08M四ホウ酸ナトリウム(Na<sub>2</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub>)及び0.35M炭酸水素カリウム(KHCO<sub>3</sub>)溶液1.5mlを加えて18時間反応させた。反応液をスペクトラノボア1(分子量カットオフ=約6,000)の透析膜を用いて透析を行った。透析内液を凍結乾燥させて得られた無色固体をセファデックスG-100のカラム(2.0mmφ×50cm)を用い、0.1M食塩水で溶出させるゲル通過カラムクロマトグラフィーで精製した。目的物の分画を集めて再び純水に対して4℃で30時間透析を行った。透析内液を凍結乾燥させて得られた無色固体に、もう一度2-メトキシエトキシ酢酸N-ヒドロキシコハク酸イミド活性エステル(63)を反応させて無色固体の複合体(81)を5.6mg得た。フルオレスセンス法で求めた残存アミノ基数は13であった。また278nmの吸光度で求めた3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸の個数は3であった。

81 :  $[\alpha]_{D}^{20} = -54.6^{\circ}$  (c 0.13, H<sub>2</sub>O)

IR(KBr) :  $\nu_{cm^{-1}}$  : 3301, 2930, 2864, 1655, 1547

【0145】(b) 実施例23(b)で得たガラクトース含有ポリリジン(80)の水溶液を、上記(a)と同様に処理して無色固体の複合体(82)を7.1mg得た。残存アミノ基数は10であった。また3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸の個数は3であった。

82 :  $[\alpha]_{D}^{20} = -14.8^{\circ}$  (c 0.50, H<sub>2</sub>O)

96

- IR(KBr) :  $\nu_{cm^{-1}}$  : 3300, 2930, 2866, 1650, 1547
- 【0146】実施例25 マンノース含有ポリリジン(平均重合度232)へのメトトレキサートの導入  
メトトレキサート5mgのDMF 0.5ml溶液にジシクロカルボジイミド2.1mgを加え、4℃で17.5時間攪拌した後、N-ヒドロキシコハク酸イミド1.15mgを加え、室温で5時間攪拌して反応させた。反応液を濾過した後、濾液を参考例61で得られたポリ-N(ε)-[8-(β-D-マンノピラノシリオキシ)ノナノイル]-N(ε)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-L-リジン臭化水素酸塩(70a)30mgの水1ml溶液に、0.08M四ホウ酸ナトリウム(Na<sub>2</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub>)、0.35M炭酸水素カリウム(KHCO<sub>3</sub>)3mlとを交互に滴下し、室温で一夜攪拌して反応させた。反応液に濃臭化水素酸を加えることによりpHを1.5とし、スペクトラノボア3(分子量カットオフ=約3,500)の透析膜を用いて純水に対して一晩透析した。得られた透析内液を取り出し凍結乾燥し、黄色無定形物質(74)を得た。
- 10 74 :  $[\alpha]_{D}^{20} = -11.4^{\circ}$  (c = 0.11, H<sub>2</sub>O)  
IR(KBr)  $\nu_{cm^{-1}}$  : 3320, 1629, 1544, 1450, 1246, 1088
- 2-メトキシエトキシ酢酸50mgとN-ヒドロキシコハク酸イミド43mgを乾燥DMF 1mlに溶解し氷冷した。この溶液に攪拌しながらDCC 76mgを加え、室温で一夜攪拌して反応させた。反応液を濾過した後、濾液を上で得られたマンノース-メトトレキサート含有ポリリジン(74)の水4ml溶液に、0.08M四ホウ酸ナトリウム(Na<sub>2</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub>)及び0.35M炭酸水素カリウム(KHCO<sub>3</sub>)4mlと交互に滴下し、室温で22時間攪拌して反応させた。反応液を透析した後、凍結乾燥した。得られた無色無定形物質に0.1M食塩水を加え遠心分離した後、上清をセファデックスG-100カラムで精製した。ポリリジンを含む画分を2日間透析した後、凍結乾燥して、黄色無定形物質(75)を1.8mg得た。フルオレスセンス法[P. Bohlen, S. Stein, W. Dairman and S. Udenfriend, Arch. Biochem. Biophys., 155, 213-220(1973)]により、残存アミノ基数は10個と算出された。メトトレキサート含量を吸光度(360nm)40 を用いて定量し、1モル導入されていることが判明した。
- 75 :  $[\alpha]_{D}^{20} = -3.0^{\circ}$  (c = 0.20, H<sub>2</sub>O)  
IR(KBr)  $\nu_{cm^{-1}}$  : 3510, 1640, 1384, 1116
- 【0147】実施例26 マンノース含有ポリリジン(平均重合度104)へのメトトレキサートの導入  
メトトレキサート10mgのDMF 0.5ml溶液に、ジシクロカルボジイミド4.5mgを加え、4℃で18時間攪拌した後、N-ヒドロキシコハク酸イミド2.3mgを加え、室温で5時間攪拌して反応させた。反応液を濾過した後、濾液を参考例49で得たポリ-N(ε)-[8-
- 50

( $\beta$ -D-マンノピラノシルオキシ)ノナノイル] - N  
(ε) - [3 - (4-ヒドロキシフェニル)プロパンオイ  
ル] - L-リジン臭化水素酸塩 (6.9 g) 20 mgの水 1  
ml溶液に、0.08M 四ホウ酸ナトリウム (Na, B,  
O<sub>2</sub>)、0.35M 炭酸水素カリウム (KHCO<sub>3</sub>) 3  
mlと交互に滴下し、室温で一夜搅拌して反応させた。反  
応液に濃臭化水素酸を加えることによりpHを1.5と  
し、スペクトル/ボア3 (分子量カットオフ=約3,500)  
の透析膜を用いて純水に対して一晩透析した。得  
られた透析内液を取り出し凍結乾燥し、黄色無定形状物  
質 (7.6) を得た。

7.6 :  $[\alpha]_D^{25} = -15.7^\circ$  (c = 0.14, DMF)

IR(KBr)  $\nu_{cm^{-1}}$ : 3330, 1676, 1540, 1414, 1352, 1  
142, 1000

2-メトキシエトキシ酢酸 100 mgとN-ヒドロキシコ  
ハク酸イミド 8.6 mgを乾燥DMF 1 mlに溶解し氷冷し  
た。この溶液に搅拌しながらDCC 15.2 mgを加えた。  
室温で一夜搅拌して反応させた。反応液を濾過した後、  
濾液を上で得られたマンノース-メトトレキサート含有  
ポリリジン (7.6) の水 3 ml溶液に、0.08M 四ホウ  
酸ナトリウム (Na, B, O<sub>2</sub>)、0.35M 炭酸水素  
カリウム (KHCO<sub>3</sub>) 4 mlと交互に滴下し、室温で2  
2時間搅拌して反応させた。反応液をスペクトル/ボア  
(分子量カットオフ=約3,500) の透析膜を用いて  
透析し、凍結乾燥した。得られた黄色無定形状物質に  
0.1M 食塩水を加え遠心分離した後、上清をセファデ  
ックスG-100カラムで精製した。ポリリジンを含む  
画分を2日間透析した後、凍結乾燥して、黄色無定形状  
物質 (7.7) を20 mg得た。フルオレスカミン法 [P. Bo  
hlen, S. Stein, W. Dairman and S. Udenfriend, Arch. Bi  
ochem. Biophys., 155, 213-220 (1973)] により、残存ア  
ミノ基数は12個と算出された。メトトレキサート含量  
を吸光度 (360 nm) を用いて定量し、2モル導入され  
ていることが判明した。

7.7 :  $[\alpha]_D^{25} = -3.90^\circ$  (c = 0.13, H<sub>2</sub>O)

IR(KBr)  $\nu_{cm^{-1}}$ : 1647, 1558, 1384, 1161, 1042

【0148】参考例7.2 ポリリジン (平均重合度10  
4)へのメトトレキサートの導入 (8.4, 8.5)

(a) メトトレキサート 1.75 mgのDMF 1.75 ml溶  
液に、1,3-ジシクロヘキシカルボジイミド 6.0 mg  
のDMF溶液 1.5 mlを加え、4°Cで19.5時間搅拌  
した後、N-ヒドロキシコハク酸イミド 4.2 mg、リジン  
0.053 mlを加え、室温で3.5時間搅拌した。反  
応液のうち0.25 mlを濾過した後、濾液をポリ-L-  
リジン臭化水素酸塩 (平均分子量21,400) 100  
mgの0.08M 四ホウ酸ナトリウム (Na, B, O<sub>2</sub>)  
0.35M 及び炭酸水素カリウム (KHCO<sub>3</sub>) 溶液に  
滴下し、室温で19.5時間搅拌した。反応液をスペクト  
ル/ボア1 (分子量カットオフ=約6,000) の透  
析膜を用いて純水に対して一晩透析を行った。得られた

透析内液を取り出し凍結乾燥し、黄色無定形固体 (8  
3, r = 2)を得た。メトキシエトキシ酢酸 250 mgと  
N-ヒドロキシコハク酸イミド 215 mgを乾燥DMF 5  
mlに溶解し氷冷した。この溶液に搅拌しながらDCC 3  
8.0 mgを加え、室温で一夜搅拌した。反応液の半量を濾  
過した後、濾液を上で得られたメトトレキサート含有ポ  
リリジンの水溶液 4 mlに、0.08M 四ホウ酸ナトリウ  
ム (Na, B, C<sub>2</sub>) 及び 0.35M 炭酸水素カリウム  
(KHCO<sub>3</sub>) 1.0 mlを交互に滴下し、室温で24時間  
搅拌した。さらに、同量のメトキシエトキシ酢酸-N-ヒ  
ドロキシクシンイミド活性エステルを加え、室温で2  
5時間搅拌した。反応液を透析した後、凍結乾燥した。  
得られた無色無定形固体に0.1M 食塩水を加えて遠心  
分離した後、上清をセファデックスG-100カラムで  
精製した。ポリリジンを含む画分を透析した後、凍結乾  
燥して、30 mgの黄色アモルファスの複合体 (8.4) を  
得た。フルオレサミン法により、残存アミノ基数は16  
個と算出された。メトトレキサート含量を吸光度 377  
nmを用いて定量すると、ポリ-L-リジン 1モルあたり  
2モル導入されていることが判明した。

8.4 :  $[\alpha]_D^{25} = -12.2^\circ$  (c 0.15, H<sub>2</sub>O)

IR(KBr)  $\nu_{cm^{-1}}$ : 3450, 1650, 1545, 1110

【0149】(b) 上記(a)と反応時間を変更した以  
外は同様に実施して、化合物 (8.3, r = 4) から黄色  
アモルファスの複合体 (8.5)を得た。このもののアミ  
ノ基数は18個と算出された。メトトレキサート含量は  
ポリ-L-リジン 1モルあたり4モル導入されているこ  
とが判明した。

8.5 :  $[\alpha]_D^{25} = -11.1^\circ$  (c 0.13, H<sub>2</sub>O)

IR(KBr)  $\nu_{cm^{-1}}$ : 3320, 1630, 1545, 1110

【0150】実験例2.7 メトトレキサート含有ポリリ  
ジン (平均重合度104)へのガラクトースの導入 (8  
8, 8.9)

(a) 8-(メトキシカルボニル)オクチル  $\beta$ -D-  
ガラクトピラノシド (1.5)をヒドラジンモノヒドラー  
トで処理して得た8-(ヒドラジノカルボニル)オクチ  
ル  $\beta$ -D-ガラクトピラノシド 50 mgを乾燥N,N-  
ジメチルホルムアミド 2 mlに溶解し、4N 塩酸ジオキ  
サン溶液を0.15 ml加え、-20°Cに冷却した。この  
溶液に亜硝酸tert-ブチル 0.025 mlを加えて、30  
分搅拌して酸アジドとし、この反応液の半量を濾過し、  
濾液を上で得られたメトトレキサート含有ポリリジン  
(8.3)の0.08M 四ホウ酸ナトリウム (Na, B,  
O<sub>2</sub>) 及び 0.35M 炭酸水素カリウム (KHCO<sub>3</sub>)  
溶液に滴下し、室温で20時間搅拌した。反応液を透析  
した後、凍結乾燥し (8.6)を得た。フェノール硫酸法  
で求めた1分子あたりのガラクトース数は4.7であつ  
た。2-メトキシエトキシ酢酸 250 mgとN-ヒドロキ  
シコハク酸イミド 215 mgを乾燥DMF 5 mlに溶解し氷  
冷した。この溶液に搅拌しながら 1,3-ジシクロヘキ

シルカルボジイミド 3.80 mg を加え、室温で 19 時間攪拌した。反応液の半量を濾過した後、濾液を上で得られたメトトレキサート含有ポリリジン (8.6) の水溶液 4 ml に、0.08M 四ホウ酸ナトリウム (Na<sub>4</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub>) 及び 0.35M 炭酸水素カリウム (KHCO<sub>3</sub>) 溶液 1.0 ml を交互に滴下し、室温で 24 時間攪拌した。さらに、同量の 2-メトキシエトキシ酢酸-N-ヒドロキシコハク酸イミド活性エステル (6.3) を加え、室温で 25 時間攪拌した。反応液を透析した後、凍結乾燥した。得られた黄色無定形固体に 0.1M 食塩水を加え遠心分離した後、上清をセファデックス G-100 カラムで精製した。ポリリジンを含む画分を透析した後、凍結乾燥して、1.0 mg の黄色アモルファス (8.8) を得た。フルオレンサミン法により、残存アミノ基数は 20 個と算出された。メトトレキサート含量を吸光度 377 nm を用いて定量すると、ポリ-L-リジン 1 モルあたり 3 モル導入されていることが判明した。

8.8 :  $[\alpha]_{D}^{25} = -11.4^{\circ}$  (c 0.11, H<sub>2</sub>O)  
IR(KBr)  $\nu_{max} cm^{-1}$ : 3320, 1629, 1544, 1245, 1090

【0151】(b) 上記(a)と同様に実施して、1 分子あたりガラクトース数 2.6 の化合物 (8.7) から、化合物 (8.9) を得た。このものの残存アミノ基数は 1.8 であり、メトトレキサート含量はポリ-L-リジン 1 モルあたり 4 モル導入されていることが判明した。

8.9 :  $[\alpha]_{D}^{25} = -13.8^{\circ}$  (c 0.11, H<sub>2</sub>O)  
IR(KBr)  $\nu_{max} cm^{-1}$ : 3320, 1630, 1450, 1080

### 【0152】実験例

#### 1. 試料

試料 1 として、参考例 3.8 で得たエチレングリコールで修飾されたポリリジン誘導体 (6.7)、及び試料 2 として実験例 3 で得たエチレングリニール及び N-アセチルガラクトサミンで修飾されたポリリジン誘導体 (7.1 c) を用意した。また対照試料として無修飾のポリリジン臭化水素酸塩 (6.4) を用意した。これら 3 試料には <sup>125</sup>I 標識化のためにヒドロキシフェニルプロパンオイル基がそれぞれ導入されている。

#### 2. 方法

実験に先立ち試料の <sup>125</sup>I 標識化を行った。<sup>125</sup>I 標識化はクロラミン T 法により常法通り行い、反応液をセファデックス G-25 カラムでゲル濾過し、高分子 fraction を得た。この fraction にウシ血清アルブミン 1% 及び非ラベル体を加え、1 mg/ml の投与液を調整し、以下の実験に用いた。体内動態の検討は SD 系雄性ラット (? 週令) の大腿静脈内に、<sup>125</sup>I 標識した試料あるいは対照試料を 1 mg/kg で投与し、投与後 0.5、1、2 及び 3 分後に頸静脈より採血し、5 分後には腹部大動脈より全採血し致死せしめ、主要な 11 の臓器を摘出した。血液は遠心分離後の血漿を、摘出臓器はそのまま秤量後、ガンマカウンターにより放射能を測定し、血漿中濃度及び各臓器中濃度を算出した。また同様に試料

又は対照試料を投与した 1 時間後の主要臓器中の濃度も測定した。各動物実験は 1 群 3 匹で行った。

【0153】また、血漿中での高分子の分解性（安定性）は、ラットから採取した血漿 0.45 ml 中に <sup>125</sup>I 標識した試料又は対照試料 1 mg/ml を 0.05 ml 加え、37°C で 2 時間加温した。0.5、1.0、3.0、6.0 及び 12.0 分後に各 0.05 ml を取り、アセトニトリル又は 25% トリクロロ酢酸 0.4 ml を加え、高分子部分を沈殿させ、沈殿と上清の放射能を測定し、残存している高分子の割合を求めた。

#### 【0154】3. 結果と考察

図 1、2、3 にそれぞれの試料の投与 5 分及び 60 分後の臓器中濃度を示した。対照試料は種々の臓器に幅広く分布し、60 分後までの各臓器からの消失も遅く、非特異的に各臓器に付着していると考えられた。しかし試料 1 はほとんど腎臓にのみ集積し、その消失も速いことから、対照試料の様な非特異的な臓器への付着性は改善されていた。さらに糖で修飾した試料 2 は、試料 1 より腎臓への集積が減り、そのぶん肝臓への集積性が大きくなっていることわかった。

【0155】次に投与後 5 分までの血漿中濃度推移を図 4 に示した。同じ投与量にもかかわらず、対照試料は初期から非常に低い血漿中濃度しか示していない。これは図 1 に基づいて前記したように、対照試料が非特異的に各臓器に付着することと照合する。これに対し、試料 1 及び試料 2 は共に初期濃度は高く、対照試料での現象は観察されない。初期以後になると試料 2 は速やかに血漿中より消失し、糖修飾の効果が現われる。

【0156】また、図 5 に試験管中で血漿と加温したときの高分子の割合を示した。対照試料は速やかに分解が起り低分子化していくが、試料 1 及び試料 2 は 1.20 分後でもほとんど高分子のまま存在しており、対照試料と比較して血中での安定性が向上していることがわかった。

【0157】従って、ポリリジンの ε-アミノ基をエチレングリコールを含む基で修飾することによって、血中の安定性が向上し、臓器に対する比特異的な付着を回避できることがわかり、さらに適切な糖で修飾することによって臓器特異的な薬物運搬体となり得る。

#### 【図面の簡単な説明】

【図 1】対照試料の静脈内投与後 5 分及び 60 分の主要臓器内濃度を示すグラフ。

【図 2】試料 1 の静脈内投与後 5 分及び 60 分の主要臓器内濃度を示すグラフ。

【図 3】試料 2 の静脈内投与後 5 分及び 60 分の主要臓器内濃度を示すグラフ。

【図 4】各種検体の静脈内投与後の血漿中濃度推移を示すグラフ。

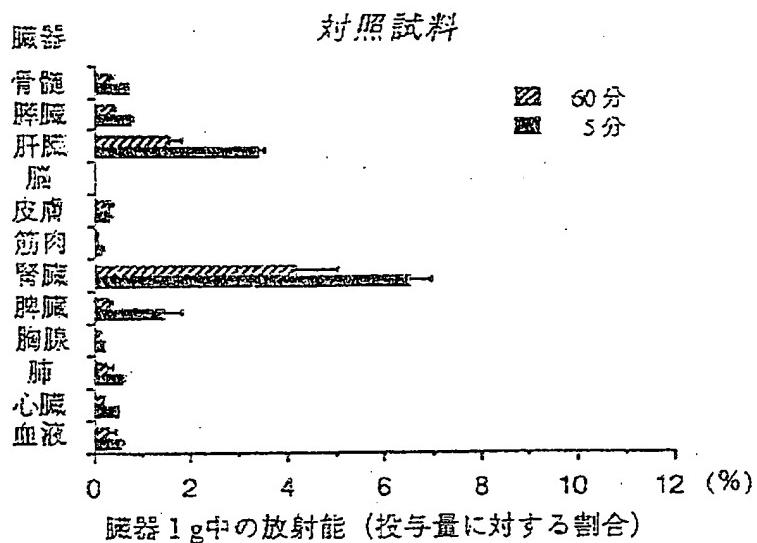
101

【図5】各種検体を血漿と加温したときの、高分子画分

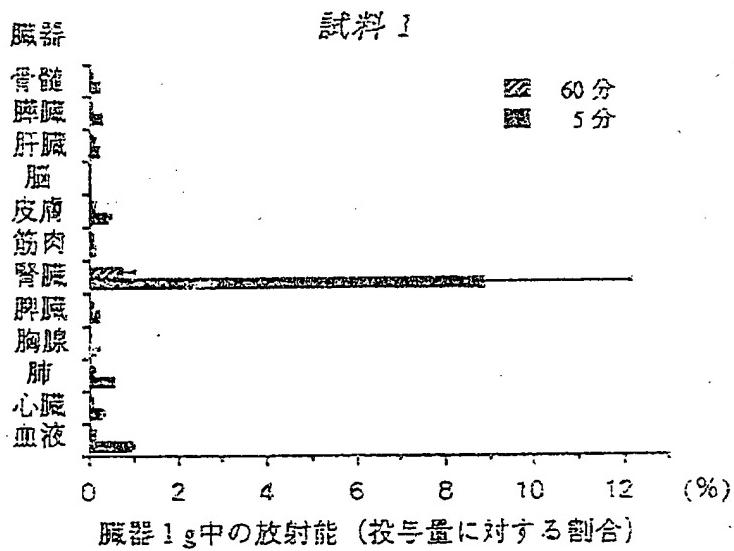
102

の割合の経時変化を示すグラフ。

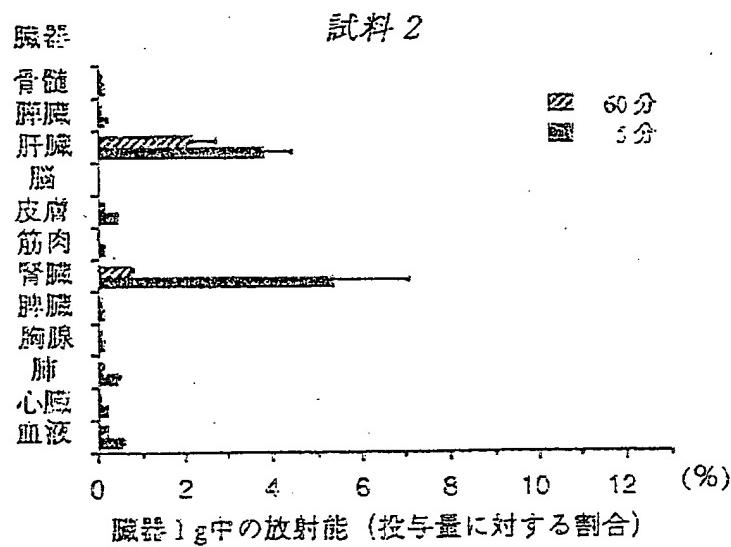
【図1】



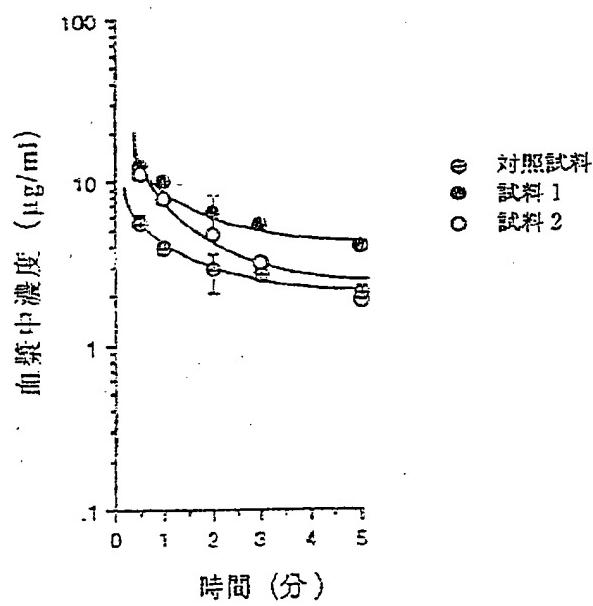
【図2】



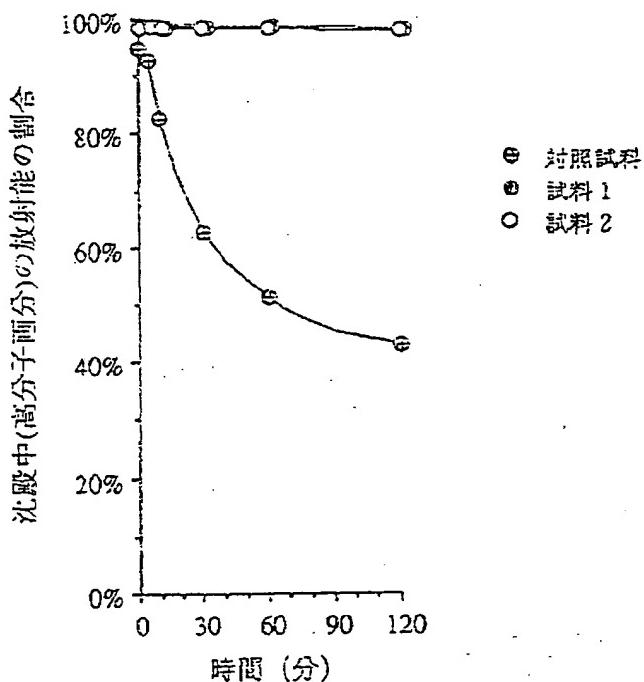
【図3】



【図4】



【図5】



フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

C 07 K 13/00

C 07 K 99:00

識別記号

府内整理番号

F I

技術表示箇所

(72) 発明者 洲崎 隆

千葉県柏市旭町1丁目8番9-401

(72) 発明者 権正 晃徳

千葉県柏市千代田3丁目8-7 ヴィヌス  
柏208